COUNTWAY LIBRARY
HC 4ZW6 K

BOSTON
MEDICAL LIBRARY
8 THE FENWAY

BOSTON MEDICAL
MAY 11 1914
LIBRARY

CONGRÈS FRANÇAIS

DE

MÉDECINE

QUATRIÈME SESSION

MONTPELLIER, 1898

PRÉSIDENT : M. LE PROFESSEUR BERNHEIM

RAPPORTS

PREMIÈRE QUESTION

FORMES CLINIQUES DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

MM. Bard, Revilliod, Vergely

MONTPELLIER

CAMILLE COULET, LIBRAIRE-ÉDITEUR

5, GRAND'RUE, 5

PARIS

MASSON ET Cie ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1898

CONGRÈS FRANÇAIS DE MÉDECINE

QUATRIÈME SESSION — MONTPELLIER, 1898

RAPPORTS

MONTPELLIER — IMPRIMERIE CHARLES BOEHM.

CONGRÈS FRANÇAIS

DE

MÉDECINE

QUATRIÈME SESSION

MONTPELLIER, 1898

PRÉSIDENT : M. LE PROFESSEUR BERNHEIM

RAPPORTS

PREMIÈRE QUESTION

FORMES CLINIQUES DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

MM. Bard, Revilliod, Vergely

MONTPELLIER

CAMILLE COULET, LIBRAIRE-ÉDITEUR

5, GRAND'RUE, 5

PARIS

MASSON ET Cie ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1898

Rapport par M. L. Bard, Professeur à la Faculté de Médecine de Lyon.

DES FORMES CLINIQUES

DE LA

TUBERCULOSE PULMONAIRE

I.

L'unité anatomique et pathogénique, que l'anatomie pathologique et la bactériologie des dernières années ont imposée à la tuberculose, ne se retrouve plus dans l'histoire clinique des localisations pulmonaires de la maladie.

Les aspects cliniques si variés, que présentent les tuberculeux pulmonaires, ne résultent pas simplement des caractères différents de la maladie aux diverses étapes de son évolution progressive ; ils résultent aussi de différences capitales qui, pendant tout le cours de cette affection, séparent entre elles les diverses catégories de malades, aux multiples points de vue qu'on est habitué à envisager en clinique. La symptomatologie et le diagnostic, les caractères de distribution et d'évolution des lésions, la marche et le pronostic de la maladie, les indications thérapeutiques elles-mêmes, tout concourt à démontrer la polymorphie étendue de la tuberculose pulmonaire, l'impossibilité de se contenter d'une description générale univoque, la nécessité d'établir et de préciser de multiples formes cliniques.

Par le fait même de son extrême fréquence et de sa haute importance, la tuberculose pulmonaire est peut-être l'affection la plus utile à bien connaître pour la pratique médicale ; et par là le Congrès de Médecine de Nancy a été bien inspiré, en soumettant la question qui nous occupe aux discussions du Congrès de Montpellier. Par contre, la question est si vaste et si complexe qu'il est impossible à un même rapporteur, non seulement de l'exposer en

détail, mais même simplement d'en aborder les multiples points de vue.

L'existence de formes cliniques multiples de la tuberculose pulmonaire est une donnée qui s'impose à tous, dès la première étude de la question, mais les difficultés commencent dès qu'il s'agit de délimiter ces formes, ou de rechercher les influences qui leur donnent naissance.

L'étude des formes cliniques de la tuberculose pulmonaire comporte deux problèmes principaux, dont chacun pourrait constituer, à lui seul, l'objet d'une étude très étendue. D'une part, il faut dégager de l'observation des malades les types spéciaux à chacune des formes essentielles de la maladie, il faut en établir une classification rationnelle ; d'autre part, il faut déterminer le rôle des influences pathogéniques ou autres, qui concourent à la création de ces formes elles-mêmes, ou qui en modifient l'évolution. Quand on admet, ce qui est aujourd'hui une notion générale, indiscutée à l'égal d'un dogme, l'unité pathogénique absolue de la tuberculose, on ne peut chercher la raison d'être de la variabilité clinique de la maladie, que dans l'intervention de causes secondes, plus ou moins puissantes, en tout cas très multiples et très complexes.

Les causes, capables de faire sentir leur influence sur l'évolution clinique de la tuberculose pulmonaire, sont très nombreuses, mais elles ne présentent pas toutes le même degré d'importance. Les unes sont en quelque sorte fondamentales, elles engendrent ou déterminent par leur intervention les formes cliniques elles-mêmes. Les autres n'interviennent qu'à titre de facteurs accessoires, pour accélérer ou ralentir l'évolution du mal, pour atténuer ou aggraver les phénomènes généraux, sans parvenir, pour cela, à modifier le type général de la maladie, sans faire changer la forme clinique.

A ce point de vue, on peut répartir en quatre groupes les causes modificatrices multiples de la tuberculose pulmonaire :

En première ligne, figure le mode de répartition des lésions, répartition qui est sans doute elle-même une fonction complexe, de la porte d'entrée du virus, de ses voies de pénétration et de diffusion, variables suivant les cas.

En second lieu, viennent toutes les causes susceptibles de modifier la réceptivité de l'organisme pour le virus, les moyens de protection et de défense de cet organisme. Ici, la liste est longue, chaque terme exigerait une étude étendue ; je me contenterai de signaler, à ce point de vue, les influences héréditaires, les tempéraments, les constitutions, les idiosyncrasies des systèmes organiques individuels, les maladies générales ou locales, antagonistes comme

l'arthritisme ou prédisposantes comme le diabète, le genre de vie des malades et les conditions hygiéniques générales auxquelles ils sont soumis.

En troisième lieu, entrent en ligne les propriétés spéciales au virus : variations de virulence du virus tuberculeux unitaire ; associations virulentes diverses, dont l'organisme peut être le théâtre, tantôt à titre d'infections *secondaires*, tantôt même à titre d'infections *mixtes* d'emblée.

En quatrième lieu, apparaît le rôle des affections concomitantes ou intercurrentes, capables d'influencer la marche de la maladie principale ; tantôt il s'agit d'affections antérieures, telles que les pneumonoconioses ; tantôt simplement de phénomènes morbides plus ou moins subordonnés à la maladie elle-même, mais capables d'exercer sur elle une influence particulière ; celle-ci est, le plus souvent, aggravante, quelquefois, cependant, elle peut être plus ou moins directement utile, comme il arrive pour certaines pleurésies ou même pour le pneumothorax. C'est là un point que se propose d'aborder spécialement un de mes collègues rapporteurs, avec d'autant plus d'autorité qu'il a contribué à établir cette notion par ses propres travaux.

Des deux problèmes que soulève la question des formes cliniques de la tuberculose pulmonaire : *la classification* de ces formes et *le rôle des influences modificatrices*, je n'aborderai guère que le premier au cours de ce rapport. Ce n'est pas assurément que je méconnaisse la haute importance du second point de vue, mais il est indispensable de se limiter, et je le fais d'autant plus volontiers, que les autres rapporteurs se proposent d'envisager plus spécialement ce côté du problème qui est soumis au Congrès.

Je sais bien qu'on médit volontiers des classifications, que beaucoup les traitent d'artificielles et de théoriques ; mais les classifications se vengent à leur tour de toutes ces critiques *a priori*, par l'impossibilité où l'on est de se passer d'elles. L'ordre et la méthode étant nécessaires en toutes choses, les classifications sont indispensables, ne fût-ce que pour fixer les idées, et pour servir de base aux discussions ; elles sont plus particulièrement utiles quand il s'agit d'une affection aussi multiple dans ses formes, aussi polymorphe, que la tuberculose pulmonaire. Pour elle, une classification, même mauvaise, serait préférable à l'absence de toute classification. Comment arriver, en effet, à se reconnaître dans les descriptions pathologiques ; comment permettre, aux jeunes praticiens surtout, de s'orienter auprès de leurs malades, si on ne leur fournit pas des points de

repère, auxquels ils puissent rapporter les cas particuliers qui se présentent à leur observation ?

C'est là le rôle principal et immédiatement utile d'une classification clinique, mais ce n'est pas le seul qu'il faille lui reconnaître.

Chaque forme clinique est déterminée elle-même par l'effet de causes multiples, dont elle n'est que la résultante plus ou moins complexe ; par là une classification rationnelle, en rapport réel avec la nature des choses, constitue déjà par elle-même un progrès sérieux dans l'étude clinique des maladies.

Quelque importante et quelque nécessaire que soit la connaissance exacte des formes cliniques de la tuberculose pulmonaire, leur étude a été beaucoup négligée au cours de ces dernières années. Depuis le grand essor pris par la bactériologie expérimentale, d'innombrables travaux ont eu la tuberculose pour objectif, mais, dans cette énorme production, la clinique proprement dite n'a eu qu'une faible part ; la pathogénie, les problèmes de la prophylaxie, la thérapeutique, ont accaparé le zèle des chercheurs. La notion, très importante il est vrai, de la curabilité de la tuberculose, déjà mise en lumière par Jaccoud, est presque la seule question clinique qui ait attiré l'attention et bénéficié assez largement des travaux récents.

A l'heure actuelle, la grande majorité des auteurs, qui ont écrit sur la tuberculose pulmonaire, se contentent de la diviser en trois formes : la *granulie*, la *pneumonie tuberculeuse*, et la *phtisie chronique*.

Quelques-uns subdivisent cette dernière en *phtisie ulcéreuse* et en *phtisie fibreuse*; la plupart réunissent même ces deux dernières en un seul groupe, et se contentent de signaler la formation de tissu fibreux comme l'effet de la guérison des cas légers et curables.

Les deux premières formes, granulie et pneumonie caséeuse, ne peuvent nullement suffire à la classification des tuberculoses aiguës ; mais cette insuffisance de la division classique est encore plus manifeste pour la troisième forme, alors que, pour classer les cas si disparates de la tuberculose chronique, ces mêmes auteurs se contentent de les diviser en *degrés* ou en *périodes*, suivant l'étape reconnue ou présumée des lésions anatomiques. Cette division en degrés ou en périodes, pour être très généralement adoptée, est bien loin de suffire aux besoins de la pratique; elle ne saurait d'ailleurs, en aucune façon, être considérée comme une classification de formes cliniques.

La division en trois DEGRÉS ANATOMIQUES, *crudité*, *caséification* et *ramollissement*, est utile aux descriptions anatomo-pathologiques ; elle y introduit de la clarté et de la précision ; mais c'est à tort qu'elle a servi de base à une division clinique. Tout d'abord, chez un même

malade, on rencontre presque toujours, dans les cas chroniques, des lésions aux trois stades ; dans les formes les plus bénignes on peut rencontrer des cavernules, petites et stationnaires, mais se rattachant néanmoins au stade de ramollissement et d'évacuation. Par là, en bonne définition, il n'y aurait guère que des phtisies du troisième degré, à la seule exception des formes les plus graves, des granulies et des pneumonies caséeuses très aiguës, qui constitueraient seules les cas du premier et du deuxième degré !

En second lieu, il n'y a pas de parallélisme clinique réel entre le stade anatomique et l'aspect clinique des malades ? Laënnec lui-même, auquel on doit la première description systématique des degrés anatomiques, l'a affirmé nettement : « les symptômes généraux ne sont presque jamais en rapport, ni avec l'état des crachats, ni avec l'étendue des désordres qui existent dans les poumons [1] ».

La division en trois PÉRIODES CLINIQUES, comme la formulaient les anciens avant la découverte de l'auscultation : *phtisis incipiens*, *confirmata* et *desperata*, est utile aux descriptions pathologiques et cliniques, comme la précédente aux descriptions anatomiques ; par là même, et bien qu'elle ait subi les critiques de Laënnec, parce qu'elle est «fondée sur le plus ou moins de développement des symptômes généraux qui n'a rien de fixe ni de constant», elle rend tous les jours des services réels aux praticiens, mais elle ne saurait, pas plus que la division en degrés anatomiques, prétendre à servir de base à des formes cliniques. La description des périodes successives de la maladie a tout juste la même valeur et la même signification, que, par exemple, la description des divers septenaires de la fièvre typhoïde ; elle met de l'ordre dans les descriptions, dans les éléments du pronostic prochain , mais elle ne constitue nullement une classification.

Bayle [2], qui a décrit avec plus de précision que ses devanciers ces trois périodes, qui les fait précéder d'une période de *phtisie occulte* ou de germe de la phtisie, que Grancher devait préciser longtemps plus tard sous le nom de période de *germination*, Bayle n'avait pas méconnu cette distinction nécessaire entre les périodes évolutives et les formes cliniques.

Il dirigeait sa description symptomatique et anatomique en tenant compte des quatre périodes, mais il établissait sa division en formes sur de tout autres bases, sur des bases anatomiques que nous retrouverons plus loin.

La division en périodes ou en degrés serait légitime et acceptable,

[1] Laënnec ; *Traité de l'auscultation médiate*, édit. de la Faculté, pag. 459.

[2] Bayle, *Recherches sur la phtisie pulmonaire*, 1810.

si tous les cas de tuberculose chronique présentaient des caractères à peu près similaires, s'ils ne différaient entre eux que par leur durée plus ou moins longue, par le plus ou moins de lenteur de leur évolution progressive. Il faudrait encore s'y résigner, si les différences frappantes, qui existent entre les cas, étaient elles-mêmes variables et capricieuses, sujettes à apparaître et à disparaître, sans fixité et sans règle, chez les mêmes malades au cours de leur affection.

Si l'on admet au contraire, et le fait me paraît s'imposer avec la dernière évidence à quiconque a suivi avec attention un assez grand nombre de tuberculeux, si l'on admet, dis-je, que chaque malade présente pendant tout le cours de sa maladie, des caractères particuliers assez stables et assez fixes, qu'il réalise, en quelque mesure, une forme morbide qui lui est propre, on est bien obligé de reconnaître que ces différences ne sont pas purement accidentelles, et qu'elles relèvent de causes spéciales qu'une étude attentive peut arriver à découvrir et à préciser.

Par là, il devient nécessaire de grouper les cas similaires pour arriver, par l'étude de leurs traits communs, à dégager les caractéristiques du groupe et, parmi elles, celles qui ont l'intérêt dominant pour le praticien, la marche, le pronostic communs à tous les cas d'un même groupe.

Des cadres de cette nature une fois constitués, l'observateur y trouve un fil conducteur, pour se reconnaître dans la multiplicité des formes ; pour prévoir, dans la mesure du possible, l'évolution de chaque cas qui se présente à son observation ; pour instituer, sur des bases vraiment rationnelles, une thérapeutique convenable, et pour en juger les effets avec quelque chance d'exactitude. Quel est le clinicien, déjà un peu vieilli dans la pratique, qui n'ait pris l'habitude de juger de chaque cas par sa similitude plus ou moins grande avec ceux qu'il retrouve dans ses souvenirs, et qui ne soit arrivé à constituer, à son usage personnel, quelques formes qu'il aime à rencontrer, parce qu'il se sent plus à l'aise sur un terrain mieux connu.

Toutes ces considérations, qu'il est inutile de développer plus longuement, montrent tout à la fois la réalité de l'existence de formes cliniques spéciales, pressentie par tous, et plus encore le très grand intérêt et la très grande utilité pratique qui s'attacheraient à leur connaissance exacte. Par contre, l'accord cesse et les difficultés commencent dès qu'il s'agit de préciser ces formes.

Les uns tentent des classifications, mais chacun présente la sienne et ne recrute guère d'adhérents ; les autres, plus sages peut-être,

mais d'une sagesse inféconde, reculent devant les difficultés du problème, et pensent, avec de Renzi, dans son *Traité* relativement récent, que « ces divisions sont d'une nature plus conventionnelle que conforme à la réalité de la maladie, que toute classification est plus ou moins artificielle, et qu'il n'y a pas grand intérêt à s'y arrêter » [1].

Je suis bien obligé d'avouer que je ne me suis pas rangé parmi les seconds, c'est-à-dire parmi les sages, et que, si je prends place parmi les premiers, c'est encore pour proposer une classification de plus, bien que je n'ignore pas qu'il y ait toujours quelque présomption à espérer qu'on sera plus heureux que ses devanciers.

Il y a longtemps déjà que la classification des formes cliniques de la tuberculose pulmonaire me préoccupe, et je suis arrivé, peu à peu, à créer pour mon usage une classification, que j'aurais voulu mûrir quelque temps encore, mais dont la publication plus hâtive m'est imposée par ma situation de rapporteur sur la question soumise aujourd'hui au Congrès de médecine. C'est pourquoi, après avoir indiqué sommairement les classifications générales que j'ai pu trouver dans la littérature, j'exposerai avec plus de détails, quoique aussi brièvement que possible, celle qui m'a été inspirée par mes observations personnelles.

II.

Les multiples classifications proposées ne diffèrent pas simplement entre elles par le nombre des formes admises dans chacune d'elles, par la réunion ou la dissociation dans les unes, de formes dissociées ou réunies dans les autres, elles diffèrent aussi, radicalement, par les bases mêmes sur lesquelles elles reposent.

Je dois dire tout d'abord que toutes les classifications que j'ai pu retrouver, au cours de mes recherches bibliographiques, appartiennent à des auteurs français. La bibliographie allemande notamment, très riche en travaux de détails sur la tuberculose, ne contient, à ma connaissance, aucune donnée sur des divisions en formes cliniques comparables à celles que l'on trouve dans la bibliographie française.

Toutes les classifications, qui ont été publiées, peuvent être ramenées à trois grands groupes, suivant qu'elles sont établies sur des bases *pathogéniques*, *symptomatiques* ou *anatomiques*.

[1] De Renzi ; *Pathogenese, Symptomatologie und Behandlung der Lungenschwindsucht*, 1894, pag. 136.

A. — Classifications pathogéniques.

Depuis le début des études sur la tuberculose pulmonaire, à toutes les époques, il s'est trouvé des auteurs pour baser leur classification de formes cliniques sur des données pathogéniques ou simplement étiologiques ; mais, suivant la conception du moment sur la pathogénie de la tuberculose, les influences pathogéniques invoquées atteignent à la signification de causes efficientes, ou se bornent au rôle de causes modificatrices accessoires.

Par là, il faut distinguer trois périodes dans l'histoire des classifications pathogéniques ;

Une période *ancienne*, correspondant à la période des *théories diathésiques* de la tuberculose ;

Une période *moderne*, correspondant à la notion de la *nature virulente et unitaire* de la maladie ;

Une période *nouvelle*, à peine naissante, correspondant à la notion d'*infections mixtes*, secondaires ou associées.

1° *Période ancienne.*

A la période ancienne se rattachent les classifications de Portal, de Pidoux, de Ferrand.

Portal [1] (1792) admettait un nombre considérable de formes, que Laënnec qualifiait, d'ailleurs à juste titre, de « poudroiement de l'unité pathologique ». Cette classification est assez confuse et ses divisions sont basées les unes sur des *causes diathésiques*, les autres sur de simples *influences étiologiques*.

Portal distingue, en effet, d'une part, des phtisies : de naissance, scrofuleuse, pléthorique, catarrhale, arthritique et rhumatismale, calculeuse, scorbutique et vénérienne, hypocondriaque ou hystérique ; d'autre part, des phtisies qui succèdent : aux fièvres, aux exanthèmes cutanés, à des métastases, aux maladies inflammatoires des poumons, à l'asthme, aux suites de couches, enfin à des contusions ou à des blessures sur la poitrine. Il consacre un chapitre spécial à chacune de ces catégories ; mais il suffit de les énumérer pour s'associer au jugement porté par Laënnec.

C'est au même ordre d'idées que se rattache la division faite par Pidoux (1874) [2] en *phtisie héréditaire*, *phtisie accidentelle*, et *phtisie*

[1] Portal ; *Observations sur la nature et le traitement de la phtisie pulmonaire*, 1792.

[2] Pidoux ; *Etudes générales et pratiques sur la phtisie*, 1874.

acquise, cette dernière pouvant d'ailleurs « provenir de la dégénération de plusieurs maladies diathésiques initiales, la goutte, la scrofule, l'herpétisme etc. ».

La classification de Ferrand [1] est peut-être la dernière qui se soit inspirée des mêmes principes ; elle ne remonte d'ailleurs qu'à 1880, et, deux ans plus tard, la découverte, par Koch, du bacille qui porte son nom, venait décourager toute nouvelle tentative dans cette voie.

La base essentielle de la division de Ferrand est NOSOLOGIQUE ; il admet à ce point de vue trois grands groupes ; la phtisie *acquise*, la phtisie *arthritique* et la phtisie *scrofuleuse*.

En second lieu, et dans chacun de ces groupes pour le subdiviser, il fait intervenir des éléments PHYSIOLOGIQUES, c'est-à-dire les tempéraments : *nerveux*, *lymphatique* ou *sanguin*.

De la combinaison de ces deux ordres d'influences, les formes nosologiques et les éléments physiologiques, résultent, d'après lui, neuf formes ANATOMIQUES, résumées dans le tableau suivant, qu'il faut lire comme une table de multiplication :

	PHTISIE ACQUISE	PHTISIE ARTHRITIQUE	PHTISIE SCROFULEUSE
Tempérament nerveux.	*granulie*	*phtisie fibreuse*	*phtisie caséeuse*
Tempérament lymphatique.	*phtisie commune*	*phtisie catarrhale*	*catarrhe caséeux*
Tempérament sanguin.	*phtisie rapide, inflammatoire*	*phtisie congestive, plastique*	*inflammations caséeuses.*

2° *Période moderne.*

Les tempéraments, les diathèses associées, les influences étiologiques diverses, ne jouent plus que le rôle restreint d'influences modificatrices puissantes. Dès 1868, Béhier disait déjà : « Tout est dans le terrain et dans ses propriétés ». Dès lors, les classifications pathogéniques cessent d'être aussi générales ; cette base de classification n'intervient plus que secondairement pour fournir des subdivisions plus ou moins nombreuses.

C'est ainsi que Marfan [2], dont la division principale est sympto-

[1] Ferrand ; *Leçons cliniques sur les formes et le traitement de la phtisie pulmonaire*, 1880.

[2] Marfan ; *Phtisie pulmonaire*, in *Traité de Médecine* de Charcot et Bouchard, 1893, volume IV.

matique, se sert de la pathogénie pour établir la plupart des subdivisions de ses formes avérées : il décrit la phtisie *arthritique*, celle des *scrofuleux*, des *diabétiques*, des *alcooliques*, la *phtisie* des *enfants* et des *vieillards*.

De même, Plicque, qui a consacré une série d'articles, d'ailleurs fort intéressants, aux formes de la tuberculose pulmonaire [1], multiplie les subdivisions à l'infini ; il a consacré un de ces articles aux formes qui sont la conséquence des *influences individuelles*, et, à ce point de vue, il admet des phtisies de 14 ou 15 variétés : phtisies héréditaires, innées et accidentelles ; phtisies de l'enfance, de l'adolescence, de l'âge adulte et de la vieillesse ; phtisies des arthritiques, des scrofuleux, des alcooliques, des diabétiques, des syphilitiques ; phtisie chez les hystériques ; phtisies et pneumonoconioses ; phtisies et affections cardiaques [2].

Nous retrouverons d'ailleurs plus loin d'autres articles de Plicque et d'autres divisions indiquées par lui, car personne n'a poussé plus loin que cet auteur la richesse des subdivisions de la maladie.

Il n'est pas douteux que toutes les influences secondes, étiologiques ou diathésiques ont une importance très réelle, et qu'il est très important d'en préciser l'influence. Toutefois, si les travaux sur ce point sont nombreux et importants, ils sont aussi un peu confus, et parfois même contradictoires ; il est manifeste cependant que les influences diathésiques et étiologiques ont une influence certaine sur la fréquence plus ou moins grande de telle ou telle forme chez les sujets qui leur sont soumis ; ces mêmes influences peuvent modifier chez eux la nature et l'évolution de la maladie ; j'estime, par contre, qu'il n'y a pas là les éléments d'une classification véritablement rationnelle et utile, et qu'on ne peut demander à une division de cette nature qu'un moyen commode de classer les descriptions symptomatiques et les éléments du pronostic.

3° *Période nouvelle.*

Les recherches bactériologiques et expérimentales dominent les recherches et les préoccupations cliniques. De là ne tarde pas à naître la notion d'infections complexes, mixtes ou associées.

On retrouve dans les lésions tuberculeuses des microbes multiples, mais il s'agit des espèces pathogènes ou saprophytes les plus répandues, et déjà on n'ose plus guère se contenter de leur présence

[1] Plicque ; *Presse médicale*, 1895 et 1896.

[2] Plicque ; *Les influences individuelles et les formes de la phtisie pulmonaire. Presse médicale*, 1896, pag. 489.

pour conclure à leur rôle pathogénique. Les auteurs qui se sont occupés de la question se divisent en deux groupes : les uns signalent la présence de microbes divers dans les lésions tuberculeuses, mais ils ne leur attribuent qu'une influence restreinte et secondaire sur le processus ; les autres tendent à admettre leur importance dans certaines formes, les pneumonies et les bronchopneumonies surtout, et ils ne seraient peut-être pas éloignés de reconstituer le dualisme sur ces nouvelles bases.

En réalité, l'expérimentation n'a encore donné sur ce point que de vagues espérances. Il me paraît inutile d'y insister, en regard du peu de valeur en pareil cas des procédés expérimentaux habituels. Straus [1], après avoir passé en revue les divers travaux de bactériologie faits sur ce sujet, conclut en repoussant nettement toute tentative de division sur des bases microbiologiques ; il est certain qu'à l'heure actuelle on pourrait encore moins leur demander une division en formes cliniques.

B. — Classifications symptomatiques.

Ce sont de beaucoup les plus nombreuses et surtout les plus variées. Elles sont commodes pour faciliter les descriptions pathologiques, mais elles créent des groupes très artificiels, réunissant des cas qu'un détail nosologique commun rapproche violemment, sans qu'il y ait entre eux de véritable affinité. Elles sont surtout utiles pour faciliter l'exposé des éléments du diagnostic ; aussi est-ce la préoccupation du diagnostic qui domine la plupart des classifications de cette nature.

On peut diviser en quatre grands groupes les classifications de cet ordre :

1° Celles qui ont pour base principale *la facilité plus ou moins grande du diagnostic ;*

2° Celles qui se basent sur *les modes de début ;*

3° Celles qui établissent leurs divisions sur *les symptomes prédominants ;*

4° Celles qui se basent sur *la marche et l'évolution générale de la maladie.*

La plupart des auteurs combinent entre elles ces diverses bases, en acceptant par exemple la première pour les divisions principales, et la deuxième pour les subdivisions secondaires.

[1] Straus; *La tuberculose et son bacille*, pag. 683.

1° *Classifications basées sur la facilité plus ou moins grande du diagnostic.*

Ce premier groupe remonte jusqu'à Laënnec, qui distinguait cinq catégories de cas : la *phtisie régulière et manifeste* ou phtisie des anciens ; la *phtisie irrégulière et manifeste*, se distinguant de la précédente par ce fait qu'elle paraît commencer dans un autre organe que le poumon ; les *phtisies latentes* ; les *phtisies aiguës* et les *phtisies chroniques*.

On voit par là qu'il mettait à part les formes exceptionnellement aiguës ou exceptionnellement chroniques, se contentant, pour les autres cas, de divisions basées sur la difficulté plus ou moins grande de leur diagnostic. Cet exemple a été suivi par plusieurs auteurs ; mais, comme il arrive souvent, cette base de division a été exagérée par les imitateurs du maître.

G. Sée distingue quatre grands groupes (1884) : les *phtisies latentes* ; les *phtisies avérées* ; les *phtisies larvées*, nommées ainsi parce qu'elles prennent le masque d'une autre maladie ; les *phtisies cavitaires*, vraies ou fausses.

Au moment où G. Sée publiait son livre, le bacille de Koch venait d'être découvert ; avec l'ardeur des néophytes et l'excès habituel aux découvertes nouvelles, on s'exagérait la valeur du bacille pour le diagnostic. Pour G. Sée, les phtisies latentes sont celles qui, «latentes par leurs signes physiques, par leurs symptômes fonctionnels, ne se révèlent qu'à l'aide de l'examen microchimique des crachats». Les phtisies avérées, elles-mêmes, sont *avérées* par les signes physiques, c'est-à-dire par l'auscultation et la percussion, mais ne sont «*démontrées* que par la présence des microphytes dans l'expectoration ». Si l'on voulait reprendre aujourd'hui la même base de classification, il faudrait faire une place aux formes latentes même à l'examen des crachats, mais par contre en faire une aussi aux formes avérées même sans bacilles dans les crachats !

Marfan, dans le Traité de médecine de Charcot et Bouchard (1893), conserve une classification analogue, quand il divise la phtisie ulcéreuse chronique commune en formes *latentes*, formes *larvées*, formes *initiales* et formes *avérées*.

2° *Classifications basées sur les modes de début.*

Il est facile de comprendre que le nombre peut en être indéfiniment augmenté.

Marfan subdivise sur cette base la classe des *formes larvées*

initiales; il en distingue 7 groupes, les formes : bronchitique ou catarrhale ; à début pleural ; à début chloro-anémique ; à début dyspeptique ; à début diarrhéique ; à début fébrile ; enfin les phtisies secondaires, consécutives à d'autres localisations de la tuberculose, qui correspondent aux phtisies irrégulières et manifestes de Laënnec.

Plicque [1] (1895) avoue qu'il y a en réalité autant de *formes de début* qu'il y a de malades, et que toute classification de cette nature reste forcément artificielle ; mais, comme il la considère comme nécessaire pour schématiser et condenser les descriptions, il élève le nombre des formes à 13, qui sont les formes : commune ; pleurétique ; insidieuse ; fébrile; dyspeptique ; diarrhéique ; chloro-anémique; dénutritive; catarrhale ; coqueluchoïde; nerveuse; dyspnéique; hémoptoïque.

Il ne serait pas difficile d'en étendre encore le nombre ; il n'est pas besoin d'insister beaucoup pour montrer que c'est confondre une description symptomatique avec une classification de formes cliniques, que de s'engager dans cette voie.

3° *Classifications basées sur les symptômes prédominants.*

Ces classifications prennent pour base tantôt un groupement de symptômes, tantôt même un symptôme unique, plus ou moins prédominant. Ce symptôme figure d'ordinaire parmi les symptômes habituels de la maladie, d'autres fois il est commandé par une localisation extrapulmonaire de la tuberculose.

Les subdivisions de la tuberculose aiguë granulique, dès la première description d'Empis, ont été presque exclusivement basées sur des divisions de cette nature. C'est ainsi, par exemple, que Marfan admet pour la granulie 5 formes principales : *gastrique*, *typhoïde*, *suffocante*, *catarrhale* et *pleurale*, sans compter trois formes rares : la tuberculose miliaire *pleuropéritonéale* subaiguë, une forme *articulaire* et une forme *cérébrale apoplectique*.

De même, Dreyfus-Brisac et Brühl [2] divisent la tuberculose miliaire aiguë en 5 formes, réunies elles-mêmes en deux groupes : à forme de pyrexie, de *fièvre typhoïde*, de *pyrexie atténuée* ; à forme d'affection thoracique : *suffocante*, à forme de *bronchite ou de broncho-pneumonie*, à forme *pleurale*.

L'expression de granulie à forme de pyrexie atténuée ne veut pas dire d'ailleurs que la maladie soit atténuée elle-même ; les auteurs n'en maintiennent pas moins pour elle la notion d'un pro-

[1] Plicque ; *Presse médicale*, 1895, pag. 329.

[2] Dreyfus-Brisac et Brühl ; *Phtisie aiguë*, 1892.

nostic grave, habituellement mortel, après des rémissions passagères plus ou moins marquées. Cette dénomination comporte seulement une opposition avec les cas à forme typhoïde; elle correspond à la forme gastrique de Waller et d'Empis, à la forme latente de Leudet, à la forme à type de fièvre saisonnière de Mairet, à la forme d'embarras gastrique ou de fièvre synoque de Hanot, à la tuberculose infectieuse à forme atténuée de Grancher et Hutinel.

Ces divisions symptomatiques sont ici, mais ici seulement, justes et utiles, parce qu'il ne s'agit pas en réalité de formes cliniques. Toutes ces variétés se rattachent, en effet, à une forme unitaire bien caractérisée, et constituent de simples formes symptomatiques, utiles à connaître dans la pratique.

Il en est tout autrement quand on cherche à transporter cette base de division dans la tuberculose chronique commune. G. Sée lui a demandé les subdivisions secondaires de ses phtisies latentes, qu'il divise en :

Phtisies latentes dénutritives : chloroanémique, dyspeptique, fébrile.

Phtisies localisées : hémoptoïques, avec toux sèche spasmodique, catarrhale, dyspnéique.

De même, Damaschino[1] distingue la tuberculose chronique en *phtisie pulmonaire proprement dite*, qu'il ne divise qu'en périodes et en *formes larvées*, auxquelles il attribue 8 variétés : chlorotique, gastrique, pleurétique, pneumonique, bronchopneumonique, coqueluchoïde, commune et laryngée.

Plicque[2] pousse encore plus loin le nombre des divisions symptomatiques, il admet :

Des formes initiales persistantes : fébrile, diarrhéique, dyspnéique, plus rarement hémoptoïque, dyspeptique, plus rarement encore chloroanémique.

Des formes symptomatiques : bronchitique, congestive, adénopathique, pleurétiques, emphysémateuse, fibreuse.

Enfin des *tuberculoses extrapulmonaires.*

Dans cette division, à côté de formes purement symptomatiques, il en est cependant quelques-unes qui se rapprochent des véritables formes cliniques.

Il est facile de voir, à la lecture de toutes ces divisions, combien elles sont artificielles et peu pratiques. Quelle que soit l'importance

[1] Damaschino ; *Leçons sur la tuberculose*, 1891.

[2] Plicque ; *Les formes avérées de la phtisie pulmonaire chronique. Presse médicale*, 1895, pag. 36.

du symptôme, ou de la localisation accessoire, qui serve de base à la forme adoptée, la prédominance de ce symptôme n'échappe pas à l'inconvénient d'appartenir à des cas très dissemblables, sans unité clinique. Tantôt il s'agit d'une complication plus ou moins autonome, comme la diarrhée, qui peut s'associer aux formes évolutives les plus diverses; tantôt il s'agit d'un symptôme plus directement en rapport avec les lésions pulmonaires, tel que les hémoptysies, mais qui peut néanmoins présenter lui-même des différences fondamentales, de nature tellement différente que les subdivisions qui en résultent présentent des différences plus essentielles que celles qui séparent les formes hémoptoïques des autres formes symptomatiques.

Malgré une valeur apparente plus positive, les formes basées sur la prédominance durable d'un symptôme ne reposent donc pas sur des bases plus naturelles que celles qui sont établies sur les modes de début.

4° *Classifications basées sur la marche et l'évolution générale de la maladie.*

Walsch, en se fondant sur la marche des lésions locales, a décrit les formes : *progressive*, *rémittente*, *intermittente*, *régressive* et *latente* de la phtisie.

Il est certain que la phtisie se présente suivant les cas avec une marche différente, qui peut justifier l'une ou l'autre des dénominations précédentes, mais il est facile de voir aussi qu'il n'y a pas là une base réelle de classification. Dans une certaine mesure, cette classification est au pronostic ce que les classifications symptomatiques sont au diagnostic; elle rappelle un point de vue utile à envisager, mais l'évolution ne fournit pas à elle seule de divisions suffisantes.

C. — Classifications anatomiques.

La première en date est celle de Bayle, et elle mérite d'autant plus d'attirer encore l'attention qu'elle ne me paraît pas avoir été surpassée, malgré les critiques que lui a adressées Laënnec.

Bayle distinguait 5 formes anatomiques, dont il appréciait la fréquence comme il suit, d'après 900 autopsies :

Phtisies *tuberculeuses*.....	624	Phtisies *ulcéreuses*...	14
— *granuleuses*.....	183	— *calculeuses*..	4
— *avec mélanose*.....	72	— *cancéreuses*..	3

Les deux dernières sont étrangères à la tuberculose, comme le

fait résulte nettement des descriptions de l'auteur lui-même et des noms qu'il leur a donnés. Pour établir les quatre autres formes, l'auteur a fait preuve d'une clairvoyance et d'une sagacité vraiment remarquables, comme il est facile de s'en convaincre en lisant ses descriptions anatomiques. Le seul reproche qu'on puisse lui adresser est que cette division est exclusivement anatomo-pathologique ; il ne donne, en effet, aucun moyen de reconnaître pendant la vie les formes qu'il indique. Mais il ne faut pas oublier qu'il écrivait son livre en 1810, avant la découverte de l'auscultation, et que l'étude clinique de la maladie était encore bien peu avancée.

Avec des moyens très imparfaits, il a cependant pu reconnaître que la phtisie mélanotique est toujours de longue durée, que les sujets qui la présentent ont rarement moins de 50 ans, et que les crachats auxquels elle donne lieu sont « ordinairement rares et un peu opaques ; qu'ils nagent presque toujours dans une assez grande quantité de pituite diffluente ».

Laënnec, tout en marquant une très grande déférence pour Bayle [1], est exclusivement préoccupé d'établir l'unité de la tuberculose; il combat la division de Bayle, surtout parce que c'était une division. Au nom de l'unité, il refuse de séparer la forme granuleuse de la forme tuberculeuse, et il faudra attendre Empis, et les discussions passionnées du dualisme, pour faire renaître cette séparation si nécessaire à la clinique.

D'après Laënnec, la phtisie ulcéreuse de Bayle ne serait autre chose que les gangrènes pulmonaires, et la phtisie mélanotique aurait été confondue par lui avec le cancer mélanique. En se reportant à la description de Bayle, les critiques de Laënnec sont peut-être admissibles pour la phtisie ulcéreuse, bien qu'on puisse penser aussi que Bayle avait en vue les phtisies cavitaires localisées. Par contre, ces critiques sont certainement mal fondées pour la phtisie mélanotique ; la description de Bayle, dans laquelle il est dit que le poumon est dur et compacte, la longue durée qu'il lui attribue, le nombre élevé des cas qu'il a observés, tout concourt à montrer qu'il ne s'agissait nullement de cancers mélaniques dans les cas qu'il avait en vue, mais bien de ce que nous appelons aujourd'hui la tuberculose fibreuse, qui, on le voit, n'avait pas échappé à l'observation de Bayle.

On n'a pas tenté de nouvelles classifications anatomiques depuis Bayle et les descriptions les plus récentes vivent encore sur celle-

[1] Laënnec (*loc. cit.*, pag. 4) déclare en effet devoir à Bayle l'idée même de l'auscultation directe du cœur: «Bayle est le premier à qui je l'ai vue employer quand nous suivions ensemble la clinique de Corvisart ».

là. La distinction de formes tuberculeuses et de formes granuleuses a été la base essentielle des célèbres discussions, presque oubliées aujourd'hui, sur le dualisme des granulations tuberculeuses et des pneumonies caséeuses. La division classique actuelle en phtisies aiguës, granulique et pneumonique ; phtisies chroniques, ulcéreuse et fibreuse, est bien proche parente de la division de Bayle ; elle n'en diffère que par la subdivision de sa forme tuberculeuse en deux groupes, la pneumonie aiguë et la phtisie ulcéreuse chronique.

Nous avons vu, par les détails qui précèdent, que lorsqu'on a cherché à subdiviser ces formes principales, on s'est toujours adressé pour cela à d'autres bases de divisions, à des éléments diathésiques ou symptomatiques ; on ne saurait en effet considérer la description de degrés anatomiques comme une subdivision de formes, j'ai déjà montré qu'il ne faut y voir que la description d'une évolution progressive, commune aux formes cliniques les plus diverses.

III.

De toute cette étude il résulte que la division principale, actuellement adoptée, en trois grands groupes cliniques est légitime et doit être conservée, mais que les subdivisions que l'on a proposées sont insuffisantes pour la clinique et doivent être rejetées. Faut-il faire pour cela un aveu d'impuissance et renoncer à apporter quelque lumière dans le chaos des cas particuliers ? N'y a-t-il aucun moyen terme entre ces deux données extrêmes, également désespérantes pour le praticien : la tuberculose pulmonaire est une et indivisible, et les modalités cliniques ne sont dues qu'à la marche essentiellement variable de cette affection ; ou bien la tuberculose est une affection très polymorphe, mais les différences qui séparent les divers cas résultent de causes individuelles, multiples, complexes et inclassables, tellement variées que chaque sujet fait sa forme personnelle, tellement insaisissables qu'il faut renoncer à l'espoir de les réunir en groupes naturels, capables d'en faciliter l'étude pratique ?

Une expérience déjà longue de cette affection, à laquelle j'ai consacré des examens attentifs, un très grand nombre d'observations tenues à jour avec soin, me permettent de m'élever contre ces conclusions stérilisantes. J'ai la conviction que ces groupes existent, il reste seulement à les démêler et à les préciser.

Je possède pour ma part une collection de près de 4,000 observations de malades de mon service d'hôpital, classées et numérotées,

sur lesquelles près de 1,100 de tuberculeux pulmonaires, et parmi ces dernières, 350 environ sont accompagnées d'autopsies. Toutes ces observations ont été l'objet de notes dictées par moi, et j'ai rédigé moi-même presque toutes les autopsies.

C'est l'étude de ces observations, ainsi que les enseignements fournis par la pratique privée, qui m'ont conduit à la classification personnelle que j'exposerai plus loin, et qui est résumée dans le tableau placé à la fin de ce rapport.

La classification que je propose se rattache aux classifications anatomiques, puisqu'elle prend pour unique base les caractères des lésions pathologiques ; elle accepte, ou laisse hors de cause, l'unité pathogénique de ces dernières, mais elle s'appuie sur les différences de leurs localisations topographiques, et en second lieu sur les différences de leur évolution, destructive ou réparatrice.

Les caractères des lésions anatomiques sont eux-mêmes la résultante complexe de causes multiples ; ils traduisent à la fois les effets de ces causes et le résultat des réactions que leur oppose l'organisme.

S'il est vrai de dire, en théorie, que la recherche et la connaissance des causes sont le but essentiel, il n'est pas douteux que, en pratique, l'étude attentive des effets est non seulement souvent la seule possible, mais encore qu'elle est la plus facilement utilisable, parce que les effets, résultats des causes en action, mettent souvent en évidence, comme des réactifs délicats, des influences dont on ne soupçonnait même pas l'existence. C'est par là que l'étude des caractères des lésions anatomiques fournit une base sérieuse, pour la différenciation des formes cliniques.

Pour arriver à la constitution de formes réelles, il importe d'abord de ne pas s'adresser à une seule base, il ne faut pas de classifications linéaires ; il faut que la caractéristique des formes soit le résultat de la compréhension synthétique de l'ensemble des caractères.

Par là, la classification doit être forcément complexe, elle ne peut être établie ni *a priori*, ni par développement logique ; elle doit résulter de l'étude attentive d'un grand nombre de cas.

Pour qu'une classification en formes cliniques rende de réels services, il faut que les formes ainsi mises à part ne possèdent pas seulement un caractère symptomatique commun, ni même simplement une apparence générale commune ; il faut que chacune d'elles possède, de par son évolution, son pronostic, sa marche générale, une véritable unité lui conférant la possession d'une certaine autonomie.

Il n'est pas nécessaire assurément que chaque forme constitue

une maladie différente, car aucune subdivision ne serait plus possible dans une maladie unitaire ; il n'est pas nécessaire non plus que chaque forme soit tellement individualisée qu'elle ne soit susceptible d'aucune transformation, ni d'aucune combinaison avec une autre forme ; mais il faut du moins qu'elle affecte une certaine fixité dans sa symptomatologie et dans son évolution.

De même, il ne faut pas attendre d'une classification plus qu'elle ne peut donner, en exigeant que les formes adoptées soient assez tranchées pour qu'il ne puisse y avoir entre elles aucune forme de passage. Il est bien évident, au contraire, que les types les plus distincts et les plus conformes à la réalité des choses, ne constituent néanmoins que des points de repère, autour de chacun desquels viennent se grouper un nombre plus ou moins considérable de cas, mais entre lesquels peuvent prendre place des cas mixtes, d'un classement plus ou moins difficile, et pour lesquels on ne saurait multiplier indéfiniment les formes.

La séparation des formes doit se baser principalement, je dirais volontiers exclusivement, sur les caractères de la période d'état de la maladie. Les poussées ultimes, aussi bien que les modes de début, ont beaucoup moins de valeur.

En effet, les modes de terminaison ne sauraient être un caractère essentiel de la différenciation des maladies ; les modes de début peuvent servir de base à des descriptions symptomatiques, mais non à des divisions de formes cliniques ; les uns et les autres sont souvent dominés par des conditions personnelles au sujet, d'importance secondaire. Les maladies les plus caractérisées et les plus unitaires, comme la fièvre typhoïde, par exemple, peuvent avoir des débuts variables, sans que ces variétés correspondent elles-mêmes à des formes différentes d'évolution ultérieure. Par contre, des maladies très différentes présentent des modes de début presque identiques, au point qu'il faut attendre, pour établir le diagnostic, l'apparition des phénomènes de la période d'état.

De même les formes cliniques de la tuberculose pulmonaire ne prennent leur plein développement que lorsque la maladie a évolué pendant quelque temps, et a pu ainsi revêtir sa caractéristique propre. Au début, on ne prévoit qu'avec des difficultés plus ou moins grandes, parfois même insurmontables, la marche que prendra la maladie, la forme clinique à laquelle elle se rattachera. C'est pourquoi il faut prendre la période de caractérisation complète pour base de classification ; quitte à étudier ensuite, pour chaque forme ainsi caractérisée, ses modes de début habituels, ses symptômes ordinaires, ses modes de terminaison, etc.

La nécessité d'établir les formes cliniques sur les caractères de la période d'état s'applique, au même titre, aux caractères cliniques et aux caractères anatomiques ; mais pour ces derniers, cette étude rencontre de graves causes d'erreurs, dans les modifications que la marche ultérieure de la maladie, et que les poussées ultimes apportent à la répartition et aux modalités des lésions. Il est cependant, le plus souvent, relativement facile de reconnaître, au moment de l'autopsie, ce qui est le fait des poussées ultimes, plus ou moins accessoires et contingentes quoiqu'elles aient pu être la cause efficiente de la mort, et ce qui relève de la marche originelle de la maladie, ce qui en traduit encore le type général.

Malgré ces causes d'erreurs, il est nécessaire d'apprendre à connaître les caractères généraux des lésions, propres à chaque forme clinique à sa période d'état, et d'apprendre à retrouver, au lit du malade, ces types anatomiques d'après la considération des phénomènes observés. En adoptant systématiquement cette règle de conduite, on reconnaîtra, sans doute, que des circonstances accidentelles, plus ou moins fortuites et contingentes, peuvent modifier la marche de la maladie, mais on arrivera, d'autre part, à se convaincre qu'elles ne la dominent nullement, que cette marche est surtout commandée par les caractères évolutifs propres à la forme considérée. Par suite, dès le début de la période d'état, on peut établir un diagnostic de la forme, et par là un pronostic précis et des indications thérapeutiques utiles.

En indiquant la classification à laquelle m'ont conduit mes observations personnelles, je ne me dissimule pas ses imperfections, mais à l'encontre de ce que l'on pensera sans doute au premier abord, malgré le nombre en apparence élevé des divisions que je propose, je crains beaucoup plus d'avoir trop restreint ce nombre que de l'avoir trop étendu. Je compte que les contributions personnelles, qui seront, sans doute, apportées au cours de la discussion, permettront d'ajouter quelques types cliniques nouveaux à ceux que j'ai essayé de dégager ; telle est la complexité de la maladie et la fixité de ses formes, que je ne doute pas que le nombre de ces dernières ne doive être encore augmenté.

Dans toutes les classifications naturelles, après les grandes divisions à caractères tranchés, surviennent des subdivisions moins distinctes, d'une nécessité moins évidente, et les uns ne voient que de simples variétés là où d'autres ont cru voir de véritables espèces. De même, dans la classification que j'indique, telle ou telle forme sera appelée à se subdiviser encore, tandis que telle ou telle autre pourra disparaître par absorption dans une forme voisine. Tout ce

que je puis affirmer, c'est que ces divisions répondent à la réalité des choses et résultent directement de l'observation des malades.

Il me serait facile, si la nature et l'étendue de ce rapport ne s'y opposaient, d'apporter à l'appui de chacune des formes cliniques que j'indique, un nombre plus ou moins considérable d'observations tirées de ma collection hospitalière. Je compte par la suite entreprendre, ou faire entreprendre ce travail, pour quelques-unes d'entre elles, non pas assurément pour les plus communes et les mieux connues, mais au moins pour celles qui n'ont pas été décrites expressément, ou dont l'individualité paraîtra la plus discutée. Pour aujourd'hui, je laisserai de côté l'histoire précise et détaillée de chaque forme, en me contentant des grandes lignes de sa description.

On s'étonnera peut-être que je n'indique pas ici la répartition numérique de mes observations entre les différentes formes cliniques dont j'admets l'existence. Si la tâche en elle-même eût été possible, je n'aurais pas reculé devant l'énorme travail qu'aurait exigé la compulsion et le classement de ce millier d'observations, bien que les circonstances particulières au milieu desquelles j'ai dû achever mon rapport eussent rendu ce travail encore plus difficilement réalisable.

Ces nombreuses observations ont été précieuses pour former mon jugement, mais la plupart d'entre elles, semblables aux mesures initiales des chefs d'orchestre, n'ont qu'une valeur de recherche préparatoire et d'indication préalable plus ou moins incomplète. La classification que j'adopte ne s'est constituée, en effet, que très lentement, très graduellement, par un débrouillement progressif du chaos des cas particuliers ; elle servira de base au classement de mes observations nouvelles, elle ne saurait s'appliquer au plus grand nombre de celles qui les ont précédées.

IV.

Le siège anatomique et la distribution topographique des lésions, leur évolution, sont les bases essentielles de la classification que je propose.

Tous les systèmes anatomiques qui entrent dans la constitution du poumon sont susceptibles d'être atteints par la tuberculose ; mais, sous des influences diverses, parmi lesquelles prédominent probablement le mode de contamination et la porte d'entrée, il arrive d'ordinaire que la tuberculose frappe d'une manière, sinon exclusive, du moins prédominante, l'un ou l'autre de ces systèmes ; de là

résulte une localisation dominante des lésions, qui imprime sa marque sur la symptomatologie et sur tous les caractères de la maladie.

A ce premier point de vue, il y a lieu d'établir quatre premières divisions qui correspondent à quatre grands groupes de formes cliniques :

I. Les formes parenchymateuses, les plus communes, dans lesquelles la tuberculose frappe l'unité élémentaire de l'organe, les *lobules pulmonaires* eux-mêmes.

La structure et le mode de distribution de ces lobules dominent le groupement des lésions tuberculeuses ; celles-ci se répartissent en îlots plus ou moins étendus, intéressant un groupe plus ou moins considérable d'alvéoles adjacents ; le plus souvent, un ou plusieurs lobules seulement sont intéressés, quelquefois les lésions sont assez confluentes pour envahir un lobe tout entier.

Localisées ou extensives, les formes parenchymateuses ont un mode de distribution superposable aux lobulations pulmonaires.

II. Les formes interstitielles, dans lesquelles les tubercules, disséminés probablement par les vaisseaux ou par les lymphatiques, se répartissent plus ou moins uniformément dans les *espaces connectifs*, périlobulaires ou même périalvéolaires, écartant les alvéoles, sans les englober à proprement parler.

La répartition des lésions est à la fois plus générale et plus régulière, plus ou moins semblable à un semis presque uniforme; il n'y a plus alors la même prédominance des lésions dans les sommets, la même tendance à la formation d'îlots localisés, séparés par de grands espaces plus ou moins indemnes.

En même temps, les tubercules sont plus petits, plus individualisés ; ces formes correspondent aux lésions dites *granuliques*.

III. Les formes bronchiques, dans lesquelles les lésions s'attaquent à l'*appareil bronchique*, et par suite empruntent à la distribution et à la structure de cet appareil lui-même, leurs particularités anatomiques et les conditions de leur dissémination.

IV. Les formes postpleurétiques, dans lesquelles la participation initiale des plèvres imprime aux lésions pulmonaires des caractères spéciaux comme nous le verrons plus loin.

Ces quatre grandes divisions constituent des groupes naturels, dont chacun rassemble les cas dont la localisation anatomique semblable imprime à la symptomatologie des traits communs, assez bien dessinés et assez distincts pour justifier leur séparation. Par contre, chacun de ces groupes réunit, par le fait des différences profondes d'évolution des lésions, suivant les divers cas, des formes

multiples, d'une signification clinique différente et d'un pronostic très opposé. Par suite, il importe d'introduire, dans chacune de ces grandes divisions basées sur les localisations systématiques des lésions, des subdivisions secondaires, basées à leur tour sur l'évolution de ces lésions.

Ce qui importe presque toujours à la clinique, c'est moins le caractère actuel, *statique*, des lésions existant au moment de l'observation, que le devenir de ces lésions, leur caractère *dynamique*, fonction complexe de leur tolérance par l'organisme et de la résistance que celui-ci leur oppose.

Ce devenir doit être l'objectif du clinicien, car c'est de lui que relève le pronostic, et c'est lui qui doit inspirer la thérapeutique. Lorqu'on aborde, à ce point de vue, l'étude des diverses formes cliniques, on arrive à reconnaitre que chacun des groupes topographiques, indiqués plus haut, a des caractères évolutifs qui lui sont propres, et qu'un même mode de division n'est pas applicable à tous.

J'indiquerai les subdivisions auxquelles je me suis arrêté pour chaque groupe, après l'exposé sommaire des caractères généraux du groupe lui-même ; ce sont ces subdivisions qui constitueront en dernière analyse les formes cliniques proprement dites. Quelques-unes de ces formes correspondent exactement à des formes cliniques déjà bien connues et admises par tous ; d'autres n'ont pas encore été décrites ; il sera facile d'en faire le départ, en comparant la classification que je propose avec celles qui l'ont précédée, et que j'ai rappelées dans la première partie de mon rapport.

Un tableau général, placé à la fin de ce rapport, permet d'envisager dans leur ensemble les diverses formes cliniques dont je vais donner maintenant une description sommaire.

I. — Formes parenchymateuses.

Les formes parenchymateuses sont les plus communes, les plus nombreuses, ce sont elles aussi qui appellent le plus grand nombre de subdivisions.

L'évolution des lésions y est dominée par deux tendances opposées ; suivant le mot expressif de Grancher, toute tuberculose a une tendance fibrocaséeuse, c'est-à-dire qu'elle tend, à la fois, à former du caséum destiné à s'ulcérer et à s'éliminer, et du tissu fibreux inflammatoire, ébauche plus ou moins avancée de cicatrisation. Toutefois il ne faut pas confondre, comme on le fait ordinairement, l'absence de caséification et la cicatrisation vraie ; j'estime qu'il importe de maintenir entre les deux expressions, de *lésions fibreuses*

et de *lésions cicatricielles*, une différence essentielle, qui ressortira nettement de ce qui va suivre.

Au point de vue de leur évolution, il faut distinguer tout d'abord, dans les formes parenchymateuses, une forme abortive et des formes progressives.

A. Forme abortive. — Cette forme est caractérisée par ce fait que la lésion, ordinairement très limitée, peu bruyante et très souvent latente, se cicatrise franchement et ne se révèlera plus aux autopsies que sous la forme de cicatrices, plus ou moins étendues, d'ordinaire situées à l'extrême sommet, cicatrices dans lesquelles la lésion est d'ailleurs parfaitement éteinte, et dont l'extension, la progression, ne sont plus à redouter.

L'expression de forme abortive est prise ici dans un sens un peu différent de celui que l'usage lui a donné en pathologie ; je ne veux pas entendre par là des cas à début normal et à évolution avortée, mais simplement des cas dans lesquels la lésion, frappée en quelque sorte de débilité congénitale, a avorté au lieu de poursuivre son évolution normale.

La réalité de l'existence de cette forme est mise hors de toute contestation par les autopsies ; seule son histoire clinique est assez mal connue pour prêter aux discussions.

Les cas abortifs ne donnent lieu qu'à des phénomènes stéthoscopiques légers, peu précis, parfois même ils restent complètement latents. La plupart des signes que Grancher donne comme appartenant aux lésions de début, en vue d'un diagnostic précoce, s'appliquent beaucoup plus exactement aux lésions abortives ; ordinairement il n'y a pas de râles ; la température reste normale ; à l'auscultation, c'est tantôt de l'obscurité, tantôt de la rudesse respiratoire ; presque toujours il y a de la submatité ; tantôt de la diminution, tantôt de l'exagération des vibrations, suivant la prédominance des lésions du parenchyme ou celle des adhérences pleurales concomitantes. Très souvent, on constate entre les deux sommets une différence très manifeste, mais quand celle-ci n'est que l'exagération des différences habituelles, obscurité à gauche et rudesse à droite, on peut affirmer l'existence d'une lésion de cet ordre, sans pouvoir, à coup sûr, indiquer le côté atteint ; on ne se trompera guère en pareil cas en admettant que les deux côtés sont intéressés en quelque mesure.

Très souvent, ces lésions abortives donnent lieu à des hémoptysies; mais celles-ci présentent d'ordinaire un type très particulier, qui doit être considéré comme l'indice d'un pronostic favorable. En

pareil cas, l'hémoptysie est constituée par du sang rutilant, plus ou mois abondant, venu par gorgées, à l'improviste, à l'occasion d'un effort parfois assez modéré ; l'hémoptysie est unique ou de courte durée ; elle ne s'accompagne pas de poussée congestive, la température reste normale; il n'y a pas de douleurs, pas de recrudescence de la petite toux sèche, si habituelle à ces malades, si légère et si accoutumée qu'elle passe souvent inaperçue du sujet; l'auscultation reste plus ou moins négative. Ces hémoptysies sont volontiers à répétition, à des intervalles éloignés, sans que le pronostic soit aggravé pour cela ; elles sont manifestement ulcératives, c'est-à-dire liées à la rupture d'un petit vaisseau ectasié, à une sorte d'anévrisme capillaire.

Ce qu'il importe, dans cette forme hémoptoïque spéciale, c'est bien moins de reconnaître une lésion tuberculeuse, dont le diagnostic s'impose ordinairement, ne fût-ce que par élimination, c'est surtout de discerner la forme dont il s'agit et de faire le pronostic qu'elle comporte. On peut ainsi éviter de faire naître des alarmes inutiles et d'imposer au sujet des traitements difficiles ou des résolutions graves, que les circonstances ne justifient nullement.

Quand les lésions abortives ne donnent pas lieu à des hémoptysies, elles passent souvent inaperçues ou ne se distinguent guère de simples rhumes plus ou moins prolongés.

Pour bien rendre la bénignité clinique des cas abortifs, et en même temps le caractère particulier de torpidité de ces lésions, je désigne volontiers cette forme sous le nom de *lupus du poumon*.

Ces lésions ne méritent à aucun titre le nom de lésions de début qu'on leur donne quelquefois, par une confusion, plus ou moins irréfléchie, entre les deux données, cependant différentes, de lésions légères et de lésions de début. Le plus souvent, l'existence des lésions abortives ne se révèle que quand leur début est déjà très éloigné, et il importe de se mettre en garde contre la confusion de ces deux données ; une *lésion de début*, quelque légère qu'elle soit, vaut ce que vaudra son évolution ultérieure ; le mode de ce début peut lui-même permettre quelquefois de la prévoir, mais souvent aussi il faut laisser à cette lésion de début le temps d'évoluer un peu, de développer son type, pour permettre d'en établir le pronostic. Une *lésion abortive* est tout autre chose ; quand on la constate, elle est déjà ancienne, elle a atteint sa période d'état, par là elle s'est caractérisée, et son pronostic particulièrement favorable peut être établi avec quelque certitude.

Sans doute le porteur d'une lésion abortive pourra présenter par la suite de nouvelles poussées, similaires ou différentes, suivant les

causes efficientes dans chaque cas ; mais il n'y aura aucun lien saisissable entre les deux poussées, séparées souvent par de longues années. Le tuberculeux guéri est devenu tuberculeux comme aurait pu le faire un sujet normal, et ce serait trop exiger de la tuberculose abortive que d'en repousser l'individualité, sous le prétexte qu'elle ne confère pas l'immunité définitive aux sujets qui l'ont présentée.

B. Formes progressives. — Les formes progressives doivent être divisées elles-mêmes, suivant la tendance anatomique des lésions, en trois groupes : *formes caséeuses*, *formes fibro-caséeuses* et *formes fibreuses*.

Les différences qui séparent ces formes ne sont assurément pas le fait des différences des portes d'entrée, mais bien plutôt celui de conditions multiples tirées des rapports du sujet avec le virus qui le frappe : degrés de réceptivité, originelle ou acquise ; influences modificatrices générales, diathésiques ou liées au mode de vie ; variations de qualité et de quantité du virus lui-même.

De là résulte la tendance à la formation de lésions exclusivement caséeuses, ou au contraire de tissu fibreux sans caséification, ou enfin d'un mélange des deux évolutions. Il va de soi qu'il y a bien des intermédiaires entre les formes les plus caséeuses et les formes les plus fibreuses ; mais ces trois grandes divisions suffisent à la pratique, pourvu qu'on tienne compte de l'existence pour chacune d'elles de cas plus ou moins rapides, ou au contraire plus ou moins lents.

Le terme fibreux n'est nullement pris ici dans le sens de cicatriciel ; ces deux termes ne doivent pas être considérés comme synonymes.

Une *lésion cicatricielle* est une lésion éteinte, sans qu'il y ait eu cependant restitutio ad integrum. Considérée à un point de vue très général, la cicatrisation peut entraîner la surproduction de tissu fibreux, comme c'est le fait des fermentations virulentes à localisation conjonctive ; elle peut se traduire par des surproductions osseuses ou de l'éburnation, comme c'est le fait des lésions à localisation ostéoblatique ; elle peut se traduire par une simple régénération imparfaite d'une muqueuse ou de la peau, par exemple après une brûlure ; mais toutes ces modifications sont stables et définitives, c'est par là qu'elles constituent au même titre des lésions cicatricielles.

La *tuberculose fibreuse*, au contraire, est une lésion torpide, très faiblement progressive, donnant naissance à des infiltrations nucléaires et à de la sclérose, en proportions diverses suivant le degré

d'activité du processus, mais en somme toujours active et inflammatoire en quelque mesure.

Le virus, peu destructeur, fait proliférer les cellules conjonctives, il les amène à l'état de noyaux jeunes [1], mais il ne parvient pas, ou ne parvient qu'à peine et exceptionnellement, à pousser la fermentation jusqu'à la destruction caséeuse. Par le fait même de cette faiblesse d'action il perd quelque chose de sa spécificité anatomique, et on se demande souvent, à l'examen des lésions, s'il s'agit bien réellement de tuberculose, ou si l'on n'est pas simplement en présence d'une inflammation interstitielle banale, de nature pyogène atténuée par exemple. Il faut appeler à l'aide, pour établir le diagnostic, d'une part, le caractère nodulaire des lésions et le mode de groupement des éléments anatomiques qui les constituent ; d'autre part les renseignements fournis par les zones, plus ou moins rares, où le processus a franchi une étape de plus, et où il révèle sa nature par des productions épithélioïdes, des cellules géantes ou de petits points caséeux.

Chacun de ces grands groupes, caséeux, fibro-caséeux et fibreux, est susceptible encore de subdivisions, que l'observation de nombreux cas révèle, et qu'il est nécessaire d'aborder pour arriver à la constitution de formes cliniques vraiment individualisées.

1° Formes caséeuses. — Les formes caséeuses présentent plus d'unité que les deux suivantes ; deux subdivisions seulement sont utiles à la pratique : il suffit de distinguer *une forme caséeuse lobaire* et une forme *caséeuse extensive*.

a. — La *forme caséeuse lobaire* est caractérisée par la production simultanée d'une lésion massive très étendue. Constituée d'abord par une hépatisation semblable à celle de la pneumonie franche, elle tend à se caséifier et à se ramollir ; suivant son degré d'acuité et sa durée, la mort peut survenir au stade d'hépatisation avant tout ramollissement notable ; le plus souvent cependant, la caséification a le temps de se produire et la mort ne survient qu'après le début du ramollissement diffus, après la formation d'ulcères sinueux qui se creusent au sein du bloc caséeux.

L'histoire clinique de cette forme est assez bien connue ; elle

[1] Je ne puis à cette occasion entrer dans une discussion étendue sur la genèse de la tuberculose, qu'il me suffise, pour éviter toute confusion, de dire que l'inflammation dont je parle ici, et que je rattache à la prolifération conjonctive à laquelle je suis resté fidèle, est la même que celle qu'on rapporte le plus généralement aujourd'hui à la diapédèse et aux proliférations des leucocytes extravasés.

correspond à la *pneumonie tuberculeuse* classique, et elle a donné lieu à de très nombreux travaux qu'il serait trop long et hors de propos de passer ici en revue.

La *splénopneumonie tuberculeuse*, décrite par Grancher, est une forme spéciale qui n'est pas assez bien délimitée pour que je puisse en préciser la place exacte dans une classification générale. Faut-il y voir une variété bénigne de la forme caséeuse lobaire? Il est plus vraisemblable qu'on doit la rattacher plutôt aux formes fibro-caséeuses congestives que nous retrouverons plus loin.

b. — La *forme caséeuse extensive* est caractérisée par un début plus localisé que la forme précédente, siégeant presque toujours à un sommet, et par l'envahissement progressif de zones nouvelles, à intervalles plus ou moins éloignés. La caséification est bientôt suivie de ramollissement et d'ulcération cavitaires ; mais le parenchyme réagit peu contre la lésion envahissante : aucune tendance à la production de tissu fibreux ne se révèle, ou du moins elle ne s'accuse qu'à l'état d'ébauche plus ou moins négligeable.

Au moment de l'autopsie, les sommets, atteints les premiers, sont en pleine fonte, creusés de cavernes anfractueuses, irrégulières, communiquantes, à parois infiltrées et inégales ; les zones moyennes sont constituées par des infiltrations caséeuses étendues, parsemées de points ramollis ; les parties inférieures ne présentent que des grappes lobulaires caséeuses, irrégulièrement disséminées dans un parenchyme congestionné.

L'évolution, moins rapide que dans la forme précédente, répond assez bien aux cas qu'on a décrits sous le nom de *phtisie galopante* ; la durée atteint quelques mois, mais elle ne dépasse guère ce délai.

Le début clinique est toujours assez bruyant; la fièvre est précoce et élevée, la toux intense ; la dyspnée très marquée; l'état général s'altère vite, mais plutôt sous la forme de dépression des forces, de grande dyspnée, de cyanose, voire même d'œdèmes cachectiques, que sous celle d'amaigrissement et de consomption ; le malade paraît plus intoxiqué qu'émacié.

A l'auscultation, les caractères dominants sont la grande humidité des lésions, l'abondance des râles, leurs inégalités de volume suivant les zones, dues aux inégalités des ulcérations, liées elles-mêmes aux étapes différentes du processus dans les divers points successivement envahis. La respiration reste bruyante, bien perçue, les râles lui sont superposés ; du souffle peut exister par places, tubaire sur les points de caséification, plus dense, caverneux sur d'autres ; il ne constitue jamais le caractère dominant.

Dans des cas assez nombreux, le début, quelque marqué qu'il soit

au point de vue de l'état général, est parfois assez longtemps latent à l'auscultation ; et le diagnostic peut, de ce fait, rester quelque temps hésitant entre une forme caséeuse à début latent et l'une des formes interstitielles granuliques que nous étudierons plus loin. Plus ou moins vite la rudesse d'un sommet, un peu plus tard un peu de souffle, et enfin des râles humides, clairs et gros, viennent lever tous les doutes.

En quelques semaines, la période d'état est atteinte, le diagnostic s'impose ; non seulement celui de l'existence d'une tuberculose pulmonaire, mais celui de la forme spéciale dont il s'agit, pour peu qu'on soit familiarisé avec elle. Non seulement le diagnostic entraîne un pronostic fatal, mais encore il fait présager une impuissance thérapeutique absolue.

Les envois dans les sanatorias, les déplacements quelconques, sont dès le début à éviter ; ils ne comportent aucun avantage. En même temps qu'ils imposent à la famille des sacrifices aussi lourds qu'ils sont inutiles, ils enlèvent au pauvre malade, sans aucun profit compensateur, les douceurs du chez soi et de l'entourage accoutumé.

Les médications actives, mais perturbatrices, telles que les lavements ou les injections créosotées, les badigeonnages de gaïacol, sont nettement contre-indiquées ; elles ajoutent leur action toxique à celle de la maladie et elles précipitent les accidents. L'antipyrine a le même effet nocif, mais du moins elle remplit en quelque mesure les indications de soulagement où triomphent les opiacés.

J'ai l'habitude, en pareil cas, de répéter aux élèves que cette forme ne justifie que deux indications thérapeutiques, opium et mentiri ; toute lutte est stérile, il ne reste qu'à pallier les affres du mal. En pareil cas, il faut oublier le conseil de Grancher, d'ailleurs si juste pour d'autres formes, qu'on doit toujours faire connaître au malade la nature réelle de son affection ; ici au contraire il est légitime de la lui cacher, puisque la collaboration du porteur à l'œuvre thérapeutique est malheureusement inutile.

Il va de soi, d'ailleurs, que, tout en répondant à des caractères généraux communs, les divers cas présentent, sous des influences secondaires d'âge, de milieu, d'état diathésique, etc., des différences d'évolution qui peuvent faire varier la durée dans certaines limites. Il y a des formes caséeuses extensives, *lentement*, *moyennement* et *rapidement progressives ;* restant entendu toutefois que ces derniers termes ne sont que relatifs, et que les formes caséeuses lentement progressives évoluent néanmoins plus vite que les autres formes parenchymateuses qu'il nous reste à passer en revue.

2° Formes fibro-caséeuses. — Les formes fibro-caséeuses sont caractérisées par l'entrée en scène, à côté de la caséification, de la tendance fibreuse, c'est-à-dire tout à la fois de la réaction périphérique d'enkystement autour des lésions, et de la survivance de quelques-unes des cellules conjonctives frappées par la fermentation, survivance qui se traduit par la production de tissu conjonctif nouveau, créant de la sclérose.

A l'autopsie, on constate, à côté des cavernes, à côté des zones caséeuses ramollies, des bandes de sclérose plus ou moins épaisses, séparant les cavernes ou enkystant les zones caséeuses. Sans doute les poussées ultimes purement caséeuses font rarement défaut dans les zones envahies les dernières, par le fait de la tendance de plus en plus progressive des poussées nouvelles ; la présence de bandes fibreuses n'en sépare pas moins nettement ces formes des formes caséeuses décrites plus haut.

L'histoire clinique de ces cas est celle de la *phtisie ulcéreuse commune* , qui sert de base principale à toutes les descriptions classiques de la maladie. Néanmoins, certains groupes de cas présentent entre eux des différences assez marquées et assez fixes, pour permettre la création de subdivisions, capables de s'élever au rang de formes cliniques.

En effet, par le fait même de la lutte des tissus contre la caséification et des péripéties de cette lutte, l'affection est complexe, et des différences assez marquées se présentent entre les divers cas. Il m'a paru utile de distinguer cinq formes fibro-caséeuses, je veux dire cinq groupes naturels de faits, de très inégale fréquence d'ailleurs, entre lesquels viennent se classer les divers cas dans lesquels on voit en œuvre la double tendance fibro-caséeuse, qui caractérise en commun toutes ces formes.

a. — La *forme fibro-caséeuse extensive* est la forme la plus habituelle ; elle mériterait le nom de *forme commune* ; elle est extensive, comme la forme caséeuse correspondante, par le fait de la succession des poussées envahissant successivement de nouvelles régions de l'organe.

Dès que la période de début est franchie et que la période d'état se caractérise, les zones envahies les premières, les sommets presque toujours, présentent les signes d'un mélange de lésions fibroïdes et de lésions caséeuses ; les râles diminuent de nombre et font place à la rudesse et aux souffles. Dans les zones envahies plus tardivement, les râles dominent, le murmure vésiculaire persiste en quelque mesure, les souffles font encore plus ou moins défaut. L'opposition, qui se manifeste entre les régions envahies à des dates

différentes, comporte elle-même un enseignement important sur l'évolution des lésions ; elle sert plus que toute autre chose à distinguer la forme fibro-caséeuse extensive de la forme caséeuse similaire.

Cette forme entraîne un pronostic moins sévère que la forme caséeuse, en ce sens qu'elle peut comporter une évolution moyenne de quelques années, au lieu de quelques mois comme cette dernière ; mais le pronostic est à peine moins sévère au point de vue d'un avenir plus éloigné, parce que l'arrêt durable des lésions et leur évolution cicatricielle franche sont tout à fait exceptionnelles.

b. — La *forme fibro-caséeuse congestive* est caractérisée par l'existence de poussées tuberculeuses actives, fébriles, souvent hémoptoïques, mais récidivant surtout sur place. Cette forme se rencontre surtout chez les adolescents, chez les jeunes gens ; chaque poussée s'éteint d'ordinaire en quelques semaines ; au moment où elle se produit, les signes d'auscultation sont très marqués ; ce sont ceux d'une turgescence congestive, souffle plus ou moins accusé, râles humides nombreux ; puis l'orage s'apaise, les signes d'auscultation s'atténuent considérablement ; ils se réduisent à l'obscurité quelquefois, le plus souvent à de la rudesse, du souffle, de la bronchophonie, de l'exagération des vibrations.

Le danger d'aggravation est grand, tant que les poussées se produisent encore avec quelque fréquence ; mais ces poussées sont très influencées par les causes occasionnelles, dont des précautions convenables peuvent défendre le malade, et il n'est pas rare de voir cette forme s'apaiser et aboutir à un état cicatriciel favorable. Quand l'aggravation survient, le caractère des accidents se modifie ; les poussées changent de région, et la forme rentre dans la précédente par le fait de cette extension progressive.

La plupart des faits de *splénopneumonie* de Grancher me paraissent pouvoir se rattacher à cette forme.

c.— Les *formes caséeuses cavitaires localisées* sont constituées par la production de cavernes, succédant à la fonte d'une poussée parenchymateuse circonscrite. L'évacuation du caséum une fois produite, ces cavernes prennent une certaine autonomie ; elles affectent le caractère de lésions locales, et un état stationnaire peut persister longtemps, avant que de nouvelles poussées viennent compromettre la survie.

Les formes cavitaires localisées doivent être divisées elles-mêmes en deux catégories très distinctes : Dans la première, *forme cavitaire ulcéreuse*, les cavernes présentent une marche envahissante de dedans en dehors ; leur face interne est recouverte par une couche suppu-

rante ou crémeuse, riche en microorganismes de toutes espèces, et qui tend à creuser en profondeur, la caverne s'accroît sans l'intervention de poussées tuberculeuses nouvelles à sa périphérie, par un mécanisme comparable à celui du phagédénisme des chancres mous ou à celui des plaies diphtéroïdes.

Il s'agit sans doute, en pareil cas, d'infections secondaires de surface, créant par elles-mêmes une intoxication continue ; la température est ordinairement normale ou peu élevée, sans que l'état général en soit plus favorable. La cachexie créée par la lésion prépare le terrain à des poussées nouvelles, que l'organisme débilité ne sait plus supporter. Assez souvent, ces poussées nouvelles ne sont même pas nécessaires pour entraîner la mort, qui résulte alors des progrès de la consomption et de la cachexie.

d. — Dans des cas tout différents, *forme cavitaire localisée stationnaire*, les cavernes sont sèches, à parois fibreuses lisses ; non seulement elles sont absolument stationnaires, mais aucune sécrétion purulente ne vient altérer l'état général. Ces cavernes correspondent aux *géodes* de Cruveilhier ; elles sont susceptibles de passer à l'état de *fistules cicatricielles* de Laënnec ; en tous cas, elles sont compatibles avec une longue survie. Cette forme constitue le passage des formes fibrocaséeuses aux formes fibreuses ; la caverne témoigne de l'existence antérieure d'une évolution caséeuse marquée, mais ce détail seul les sépare des formes fibreuses proprement dites.

e. — Enfin, je crois utile de faire une place à part, malgré sa rareté relative, à une forme *ulcérofibreuse cachectisante*. Il s'agit de malades chroniques, presque toujours âgés, porteurs de lésions fibrocaséeuses étendues, très torpides, à peu près apyrétiques. La sclérose domine, mais elle contient d'assez nombreuses cavernules suppurantes, qui ne parviennent pas à entamer le tissu fibroïde qui les entoure, mais qui, par leurs sécrétions, entretiennent un état cachectique très marqué, persistant sans grande réaction, sans grande aggravation, pendant de longs mois, mais finissant par conduire à la mort par affaiblissement progressif. En pareil cas, il est habituel, comme chez les vieux fibreux, et plus encore que chez eux, de trouver une sclérose modérée, mais très généralisée, de tous les parenchymes et des vaisseaux, sclérose due sans doute à l'action toxique prolongée des suppurations chroniques pulmonaires.

3° **Formes fibreuses.** — Les formes fibreuses sont caractérisées par ce fait que, des deux tendances fibreuse et caséeuse du processus tuberculeux, la première seule s'est manifestée.

Je ne veux pas dire par là qu'il n'y ait jamais aucune trace de

caséification ni d'ulcération, mais ces dernières sont effacées et dominées de beaucoup par l'évolution fibreuse. Quelques petits blocs caséeux enkystés, secs, graisseux ou calcaires, voire même quelques petites cavernes sèches, sont les seuls indices de la tendance caséeuse.

Au contraire, la tendance à la sclérose se révèle à toutes les étapes du processus ; des bandes fibreuses étendues, des blocs ardoisés, des oblitérations fibroïdes des alvéoles en sont l'aboutissant. Des infiltrations embryonnaires, constituées par des noyaux conjonctifs qui gardent leur colorabilité par le carmin, des cellules géantes fort rares, larges et surchargées d'anthracose, sans cellules épithélioïdes autour d'elles, sans caséification diffuse, trahissent déjà dès l'origine, dès les premiers stades des poussées, la bénignité de la lésion et son caractère fibreux. Le tissu conjonctif fermente comme dans les formes caséeuses, mais la fermentation est lente, la prolifération modérée, les cellules jeunes assez vivaces encore pour triompher du virus, et reproduire avec excès les substances dérivées du tissu auquel elles appartiennent.

Il faut chercher la vraie caractéristique des formes fibreuses de la maladie dans les caractères particuliers du processus tuberculeux lui-même, beaucoup plus que dans la simple réaction de résistance des zones ambiantes saines à l'envahissement du processus inflammatoire.

L'enkystement fibreux de lésions actives, leur cicatrisation même, ne sont pas, à proprement parler, de la tuberculose fibreuse ; on retrouve ces phénomènes à un degré plus ou moins accusé dans toutes les formes un peu lentes de la maladie, ils sont notamment le propre des formes fibro-caséeuses. Au contraire, le caractère sclérogène d'emblée du processus tuberculeux naissant est le propre des formes fibreuses.

Cette distinction explique pourquoi il faut placer dans les formes fibreuses des lésions progressives, voire même envahissantes, mais qui d'ailleurs ne sont jamais destructives et, par là ne peuvent pas atteindre à la gravité des formes similaires du type caséeux ou fibro-caséeux.

La tuberculose fibreuse a été l'objet d'études assez nombreuses, dont ma thèse de doctorat est une des plus anciennes et, j'ose le dire, une des plus importantes. Toutefois, la phtisie fibreuse a été considérée à tort comme un mode de terminaison propre aux cas favorables, alors qu'il faut y voir des formes spéciales dès leur origine, formes dont le diagnostic et le pronostic peuvent être formulés d'assez bonne heure.

Ainsi définies, les formes fibreuses elles-mêmes présentent entre elles assez de différences pour qu'il soit nécessaire de les subdiviser et d'en décrire plusieurs variétés. Je me suis arrêté à trois, qui me paraissent suffire aux besoins de la pratique.

a. — La *pneumonie hyperplasique fibreuse tuberculeuse* est une forme rare. J'ai eu l'occasion d'observer une dizaine de cas d'autopsies de pneumonies hyperplasiques, sur lesquelles un tiers environ se rattachent à la tuberculose.

La pneumonie hyperplasique ordinaire est une pneumonie lobaire chronique, considérée comme le passage à l'état chronique d'une pneumonie franche : elle a été elle-même peu étudiée, et est peu connue ; le lecteur que cette question intéresse, pourra trouver des renseignements étendus dans la thèse de Bret[1], rédigée sous l'inspiration de M. le professeur Tripier.

Je ne sache pas qu'on ait encore décrit une forme tuberculeuse de la pneumonie hyperplasique ; je ne puis ici, à titre indirect, en entreprendre l'histoire complète, et je dois me contenter de quelques détails sommaires. La lésion est caractérisée par une hépatisation lobaire, de coloration ardoisée, à peine parsemée de points plus clairs : les coupes montrent l'épaississement des travées intervalvéolaires, l'effacement par ce mécanisme de la structure normale du poumon, et la substitution au parenchyme de nappes fibroïdes, dans lesquelles on aurait peine à reconnaître l'organe d'origine, s'il ne subsistait par places des alvéoles encore reconnaissables. Quelques rares tubercules élémentaires fibroïdes, le plus souvent seulement les lésions tuberculeuses des autres régions de l'organe, permettent de reconnaître la véritable nature de l'affection.

L'évolution clinique est relativement rapide, la marche aiguë semblable à celle d'une pneumonie lobaire, ou mieux à celle d'une congestion pulmonaire sclérosante qui n'est pas parvenue à se résoudre. Il est rare, d'ailleurs, que la forme de pneumonie hyperplasique soit isolée ; elle survient plutôt à titre épisodique au cours de tuberculoses fibreuses anciennes.

b. — La forme fibreuse par *sclérose dense* est la plus commune des formes fibreuses ; sa connaissance remonte jusqu'à la phtisie mélanotique de Bayle.

Les lésions sont très compactes, très dures, d'aspect ardoisé ; les bronches comprises dans la zone scléreuse sont rouges, épaissies, atteintes d'inflammation chronique, souvent dilatées.

[1] Bret ; *Essai de différenciation de la pneumonie hyperplasique avec les diverses formes de pneumonie chronique.* Thèse de Lyon, 1891.

Les signes d'auscultation se réduisent à de la matité, de la rudesse ou des souffles, et de la bronchophonie ; le souffle est souvent très intense, tubaire, très fixe. Les râles font à peu près défaut, si l'on fait abstraction de quelques râles bronchiques, d'ailleurs mobiles et rares. Sur les points où la sclérose est moins dense, l'obscurité existe seule, sans souffle; il n'y a pas d'emphysème bien marqué, si ce n'est de l'emphysème localisé supplémentaire sur quelques points.

La gêne de la circulation pulmonaire retentit sur le cœur droit, d'une manière plus ou moins accusée suivant les cas.

c. — La forme fibreuse par *sclérose diffuse avec emphysème* est bien distincte de la précédente. La sclérose s'étend à des zones plus vastes, mais par contre elle garde un caractère moins compact et plus superficiel ; sur la plupart des points elle épaissit les travées sans supprimer les alvéoles.

L'obscurité, la prolongation des temps respiratoires, des rhoncus bronchiques, sont les phénomènes dominants. La sclérose envahit ou comprime les extrémités terminales des nerfs pulmonaires ; elle provoque, par réflexes, ou par névrites ascendantes, des bronchorrhées, de la dyspepsie, de l'asthme symptomatique. De l'emphysème généralisé résulte de tout ce processus; le cœur droit s'hypertrophie et se dilate. Les accidents asthmatiques et cardiaques ne tardent pas à dominer la scène, le plus souvent même ils font méconnaître la véritable cause de la maladie, alors surtout que cette forme est encore loin d'être connue de tous, comme elle devrait l'être, par le fait de sa fréquence et de sa haute importance pratique.

Les formes fibreuses n'ont aucune tendance à la production d'ulcérations. Si l'on fait exception pour la pneumonie hyperplasique, elles permettent des survies indéfinies, mais elles n'en créent pas moins une véritable maladie chronique, constituant souvent un état valétudinaire bien marqué. Elles sont d'ailleurs progressives, et susceptibles de conduire lentement à la mort, par des mécanismes qui leur sont propres, sans même tenir compte des cas, somme toute un peu plus rares qu'on ne le croirait au premier abord, dans lesquels des poussées tuberculeuses d'un nouveau type, caséeuses fibro-caséeuses ou bronchiques, viennent changer la marche de la maladie.

Dans la forme scléreuse dense, l'aggravation survient surtout par des poussées granuliques d'un type spécial, que je décrirai plus loin et que je ne signale ici que pour mémoire. Dans quelques cas un état cachectique s'établit, par le passage à la forme ulcéro-fibreuse cachectisante décrite plus haut. Le retentissement sur le cœur droit est à peu près constant, mais il reste d'ordinaire modéré,

et la dilatation de cet organe allant jusqu'à l'asystolie de cause pulmonaire n'y est pas aussi fréquente que dans la seconde forme.

Dans la forme scléreuse diffuse, l'aggravation progressive des phénomènes cardiaques, l'asystolie droite, sont l'aboutissant habituel et le principal mode de terminaison de la maladie. J'ai été le premier, il y a vingt ans, dans ma thèse inaugurale[1], à mettre en lumière et à démontrer le lien qui unit l'hypertrophie du cœur droit à la forme fibreuse de la tuberculose; avant moi les auteurs se divisaient en deux groupes, les uns niant l'action de la tuberculose sur le cœur et considérant l'organe comme atrophié chez les tuberculeux; les autres admettant l'hypertrophie du cœur chez ces malades, mais sans faire à ce point de vue de distinction entre les formes, et plus enclins au contraire à rapporter l'influence principale aux lésions graves caséeuses massives, plutôt qu'aux lésions fibreuses discrètes et torpides.

L'opinion que j'ai soutenue dans ma thèse m'avait été inspirée par l'étude de nombreuses observations, mises à ma disposition par mon excellent maître M. R. Tripier. Cette production de l'hypertrophie droite dans la tuberculose fibreuse m'avait paru si constante, que je n'avais pas hésité à faire de la constatation de l'emphysème et de la dilatation du cœur droit, chez les tuberculeux, un signe de pronostic favorable.

Depuis cette époque déjà lointaine, j'ai pu me convaincre de la vérité et de l'importance de cette donnée, j'ai pu aussi compléter et préciser mieux la nature et la portée des rapports de la tuberculose fibreuse avec les lésions du cœur droit. C'est ainsi que j'ai pu reconnaître les différences, que je viens d'indiquer, qui séparent à ce point de vue les formes de sclérose dense des formes de sclérose diffuse.

Pour donner à l'état du cœur droit toute l'importance qu'il mérite dans la clinique de la tuberculose, il importe d'apprendre d'une part à reconnaître les premiers stades de cette action, et d'autre part à ne pas confondre l'hypertrophie du cœur droit avec les autres phénomènes qui peuvent la simuler. Pour cela, la palpation large du cœur, pratiquée suivant les règles que j'ai formulées ailleurs[2], fournit des renseignements que les autres méthodes d'exploration ne peuvent pas donner avec la même sécurité.

[1] L. Bard; *De la phtisie fibreuse chronique; ses rapports avec l'emphysème pulmonaire et la dilatation du cœur droit.* Thèse de Lyon, 1879.

[2] L. Bard; *De l'importance de la palpation du cœur, données cliniques et signes nouveaux qu'elle fournit. Lyon médical,* 1896, II, pag. 139. — *De la palpation large du cœur et des vibrations de fermeture des valvules auriculo-ventriculaires. Lyon médical,* 1897, I, pag. 145.

Dès le début du retentissement des lésions pulmonaires sur le cœur droit, on arrive à percevoir, avec l'extrémité des doigts recourbés sous le rebord épigastrique des fausses côtes gauches, des battements musculaires profonds; plus tard, ceux-ci augmentent de netteté et d'étendue et peuvent être perçus par l'exploration habituelle.

A toute époque il importe de ne pas confondre ce choc épigastrique *musculaire* de la base du cœur, avec d'autres battements susceptibles de le simuler. Sans parler des battements de l'aorte et du tronc cœliaque que tout le monde connaît, on perçoit aussi à l'épigastre des battements systoliques cardiaques, qui ne sont autre chose que la *vibration de fermeture* des valvules auriculo-ventriculaires et surtout de la valvule tricuspidienne.

Ne pouvant entrer ici dans le détail de cette question, je renvoie pour le diagnostic différentiel à faire entre les vibrations valvulaires et les chocs musculaires à mes mémoires antérieurs. Je me contenterai de rappeler que cette distinction est capitale, au point de vue qui nous occupe; car les battements épigastriques par *vibration valvulaire* sont fonction de l'hyperkinésie cardiaque de nature nerveuse, très fréquente chez les tuberculeux au début, dans toutes les formes, et surtout peut-être dans les formes éréthiques, ils ne comportent aucune atténuation du pronostic, bien au contraire. Seuls les *chocs musculaires* droits, révélant l'hypertrophie ou la dilatation cardiaque, doivent être pris en considération pour le diagnostic des formes fibreuses et pour leur pronostic.

Les phénomènes cardiaques droits, dans la tuberculose pulmonaire, ont d'autant plus d'importance clinique, que non seulement ils ne se rencontrent que dans les formes à évolution fibreuse et lente, mais encore que, dans ces formes elles-mêmes, ils appartiennent aux périodes d'accalmie de la tuberculose; ils s'atténuent ou disparaissent, quelle qu'ait été leur intensité antérieure, quand la tuberculose donne lieu à des poussées nouvelles progressives, parenchymateuses, ce qui est rare en pareil cas, ou granuliques, ce qui est assez fréquent.

J'ai observé à de nombreuses reprises cette alternance, ou cette métastase, comme on voudra, entre les phénomènes asystoliques droits et l'évolution de la tuberculose elle-même. Dans un cas, le plus frappant assurément de ceux que j'ai vus, un vieux fibreux de mon service, en pleine anasarque depuis plusieurs mois, par le fait d'une asystolie droite ayant résisté à toute médication cardiaque, a vu ses œdèmes disparaître, sa dyspnée s'atténuer, et se réjouissait fort de cette amélioration inattendue, alors que la fièvre s'allumait,

et que se développait une de ces granulies latentes dont je parlerai tout à l'heure ; si bien que le malade succomba trois ou quatre mois après la disparition de l'asystolie, mais avec la satisfaction d'être libre de tout œdème ! On peut rapprocher de cette donnée cette autre, démontrée par M. Tripier : le défaut habituel de parallélisme entre l'évolution progressive de la tuberculose et l'asystolie des cardiaques endocarditiques.

Rien n'est plus fréquent, mais malheureusement aussi rien n'est plus souvent méconnu, que les formes fibreuses de la tuberculose pulmonaire arrivées à l'asystolie droite. Quand les phénomènes pulmonaires sont bien manifestes, on reconnaît leur existence et leur influence sur le cœur, mais on méconnaît leur nature tuberculeuse. Quand, ce qui est fréquent, les phénomènes pulmonaires sont peu manifestes, que l'hypertrophie du cœur est bien marquée, que l'asystolie a entraîné de l'albuminurie, on peut croire, comme j'ai vu le fait se produire, à une néphrite interstitielle. Il n'est pas besoin d'insister pour faire comprendre les erreurs de pronostic et même de traitement, qui résultent de ces erreurs de diagnostic, sans parler des erreurs de prophylaxie pour l'entourage que comporte la méconnaissance des formes fibreuses de la maladie.

II. — Formes interstitielles ou granuliques.

Les formes interstitielles ont été définies plus haut. Elles méritent aussi le nom de formes granuliques, parce que leur lésion anatomique caractéristique est précisément la granulation tuberculeuse plus ou moins typique.

On connaît bien, depuis Empis, une forme spéciale de granulie, grave, dramatique, simulant la fièvre typhoïde, et dont la possibilité hante sans relâche, pourrait-on dire, l'esprit des médecins, au début de toute fièvre typhoïde, surtout quand elle frappe un des leurs.

Rien n'est plus certain que l'existence de cette grande granulie, mais elle est loin de résumer en elle toute l'histoire des formes interstitielles ; je dirais même volontiers qu'elle est la plus rare de toutes les formes granuliques, et qu'elle a vraiment trop effacé ses congénères.

On doit distinguer quatre formes cliniques de granulies, et j'entends bien par là de vraies formes cliniques et non de simples formes symptomatiques, comme le fait ressortira nettement de la courte description qui va suivre.

a. — En premier lieu, vient la *granulie généralisée* classique. Elle appartient à l'histoire de la tuberculose en général, plutôt

qu'à celle de la tuberculose pulmonaire ; de plus, elle est trop connue, elle a fait l'objet d'un trop grand nombre de descriptions exactes, à peu près concordantes, pour que je lui accorde autre chose qu'un simple rappel.

Cette granulie elle-même ne se présente pas toujours avec le même masque symptomatique ; on a été amené par là à lui décrire des formes multiples ; ces divisions sont notamment bien exposées dans la monographie de Dreyfus-Brisac et Brühl, que j'ai déjà citée. Les divisions dont elle a été l'objet ne sont que de simples formes symptomatiques ; tout le monde est d'ailleurs d'accord sur ce point.

La *Typho-bacillose* de Landouzy doit être rapprochée de la granulie généralisée ; mais, moins encore que cette dernière, elle n'a droit à prendre place dans l'étude des formes de la tuberculose *pulmonaire*.

b. — J'entends par *granulie suppurée* une forme de granulie pulmonaire assez rare, mais très particulière, dont j'ai observé quelques exemples nets, et qui mérite d'être mise à part. Elle se caractérise à l'autopsie par une grande quantité de granulations tuberculeuses, assez régulièrement réparties dans toute l'étendue des deux poumons, comme il arrive aussi dans la granulie vulgaire; mais ces granulations sont un peu plus volumineuses que d'ordinaire ; de plus, elles sont toutes suppurées au lieu d'être caséeuses; c'est-à-dire que le contenu est mou, que la pression fait sourdre de chacune d'elles une gouttelette de pus.

Le tableau clinique est celui d'une tuberculose aiguë, restant longtemps sans signes stéthoscopiques, dont la principale caractéristique se trouve dans le type fébrile.

La fièvre rappelle le type pyohémique ; elle est à grandes oscillations diurnes ; normale le matin, elle dépasse 39° ou 40° chaque soir; les accès quotidiens sont ressentis par le malade, toujours suivis de sueurs, quelquefois précédés de frissons.

Il me paraît légitime de considérer, en pareil cas, le processus comme relevant d'une infection mixte d'emblée, à la fois tuberculeuse et suppurative ; cette interprétation rend un compte très net et très satisfaisant de l'évolution et des symptômes observés.

c.— La troisième forme de granulie, que je désigne sous le nom de *granulie migratrice*, mérite de figurer aussi dans les classifications de la tuberculose pulmonaire, parce que les lésions pulmonaires y sont très prédominantes ; mais les localisations extra-pulmonaires n'y sont pas négligeables, quelques-unes prenant même parfois,

temporairement au cours de la maladie, le rôle principal dans la symptomatologie.

Dans cette forme, comme dans toutes les granulies, les lésions pulmonaires sont toujours plus ou moins latentes, sauf dans les cas où la poussée granulique a été précédée, de plus ou moins longtemps, par des lésions qui ont présenté, elles-mêmes, une évolution fibreuse, et qui se révèlent par leurs caractères habituels. La fièvre, l'amaigrissement, la faiblesse générale, la dyspnée, sont presque seules à révéler les lésions pulmonaires ; mais bientôt apparaissent sur divers organes des poussées tuberculeuses qui se révèlent par leurs signes propres : péritonites, péricardites, poussées articulaires ou séreuses, voire même des plaques de méningite corticale localisée, des épididymites, ou bien encore des poussées myocardiques, hépatiques ou rénales. Parfois aussi on rencontre des localisations encore plus rares ; trois fois j'ai constaté des granulations tuberculeuses de la conjonctive oculaire, dont l'évolution pouvait alors être suivie facilement par la simple inspection.

Toutes ces poussées sont autonomes, d'une durée limitée à trois ou quatre semaines le plus souvent ; chacune se résout d'ordinaire complètement, mais elles sont subintrantes, et leur répétition entraîne la mort après quelques mois d'évolution. A l'autopsie, on constate, le plus souvent, la disparition complète, jusqu'à *résolutio ad integrum*, de toutes les poussées anciennes, et on ne retrouve guère que les poussées ultimes qui ont déterminé l'issue fatale. Il est fort rare que les lésions pulmonaires subissent une évolution plus destructive et puissent aboutir à des ramollissements et à des cavernes.

La granulie migratrice s'observe assez souvent, et, bien que l'évolution en soit plus longue, son pronostic est à peine moins sombre, en somme, que celui des deux formes précédentes.

d. — La dernière forme de tuberculose interstitielle qu'il me reste à décrire est celle que j'ai désignée sous le nom de *granulie discrète*. Elle est la plus fréquente et la plus importante à connaître, bien qu'elle n'ait encore été, que je sache, l'objet d'aucune description précise.

Cette forme de granulie survient presque exclusivement chez les tuberculeux fibreux et, de préférence, chez ceux qui présentent des formes de sclérose dense ; elle est le plus souvent curable quand elle est convenablement traitée.

Autant que la rareté des autopsies permet de l'affirmer, la lésion consiste dans une éruption de granulations fines, probablement régulièrement réparties dans les poumons, mais très discrètes.

Elles aboutissent soit à la résolution complète, soit à la production de points de sclérose, qui s'unissent à ceux des poussées précédentes, pour donner naissance, à la longue, à des scléroses denses plus ou moins étendues.

Les phénomènes d'auscultation sont nuls, ou du moins ils se réduisent à ceux qui sont le fait des scléroses, reliquat des poussées antérieures. Il y a souvent de petites hémoptysies, mais le caractère essentiel est la fièvre ; celle-ci peut être très élevée, même dans les cas curables ; mais l'écart diurne n'est pas très considérable ; quand la fièvre est élevée, il n'y a pas d'apyrexie le matin, l'élévation du soir est à peine ressentie par le malade.

La toux est modérée, sèche, d'autant plus facilement inaperçue que la maladie survient d'ordinaire chez de vieux tuberculeux habitués à la toux.

L'état général est ordinairement peu touché, le début est le plus souvent insidieux ; le malade ne quitte pas ses occupations, ce n'est qu'à la longue que la perte des forces, l'anorexie, l'amaigrissement, attirent son attention et ils restent souvent les seuls phénomènes de la maladie.

Le diagnostic n'est possible qu'à l'aide du thermomètre, et il est très généralement méconnu, parce que cette forme, n'ayant pas été décrite, est ignorée des praticiens.

Tantôt on ne sait à quoi rattacher les phénomènes généraux, et on néglige toute thérapeutique, tantôt on attribue tous les accidents à quelque autre lésion manifeste, mais cicatricielle ou torpide et parfaitement tolérée ; c'est ainsi qu'à plusieurs reprises, par exemple, j'ai vu attribuer la dyspnée et l'affaiblissement à des lésions mitrales ou myocardiques, anciennes et cliniquement latentes ; de là des erreurs de pronostic et de traitement qu'il est facile de comprendre.

Il est d'autant plus nécessaire de connaître et d'apprendre à diagnostiquer les granulies discrètes, qu'elles s'aggravent régulièrement quand on les méconnaît, tandis qu'elles comportent un pronostic habituellement favorable, lorsque les malades sont mis au repos absolu et qu'ils sont convenablement traités. C'est dans ces formes que j'ai eu l'occasion d'observer des cas, nombreux aujourd'hui, de disparition rapide de la fièvre et de guérison consécutive, par un petit nombre de badigeonnages de gaïacol, deux ou trois au plus chez les mêmes malades [1].

[1] Voir, sur ce point, les communications que j'ai faites sur l'action des badigeonnages de gaïacol, notamment ma communication au Congrès de médecine de Bordeaux (1895, pag. 485) sur *l'utilité et les dangers des badigeonnages de gaïacol.*

Des cas de cette nature s'observent aussi chez des sujets restés jusque-là indemnes de tuberculose, mais le fait est plus rare que chez les tuberculeux fibreux, et on constate plutôt, en pareil cas, la forme migratrice. En face des poussées granuliques, toutes choses égales d'ailleurs, le pronostic est, en général, d'autant plus favorable, qu'on rencontre des scléroses plus denses, plus étendues et plus anciennes.

III. — Formes bronchiques.

Les formes bronchiques présentent également un haut intérêt. Il ne faut pas entendre par formes bronchiques, la participation, plus ou moins apparente et plus ou moins marquée, des bronches au tableau ordinaire des tuberculoses parenchymateuses, mais bien, au contraire, la localisation des lésions tuberculeuses sur l'appareil bronchique lui-même ; avec cette réserve toutefois qu'il n'est pas nécessaire que les bronches soient prises exclusivement, il suffit que leur lésion soit prédominante et joue le rôle principal dans la maladie.

D'après ce que j'ai pu observer, il ne me semble pas que les formes bronchiques aient été décrites comme il convient ; mais, à l'inverse des formes précédentes, ce n'est pas parce qu'on ne les a pas nommées, c'est au contraire parce qu on les a mises un peu partout, tantôt par l'absence d'idée nette sur leur autonomie, tantôt simplement par euphémisme, pour masquer sous le vocable de bronchite chronique la véritable nature du mal. Le terme de bronchopneumonie tuberculeuse notamment est employé avec une fréquence exagérée qui lui enlève toute signification spéciale.

Dans le volume récemment paru de l'encyclopédie de Nothnagel, consacré aux maladies des bronches, Hoffmann déclare qu'il doit exister une tuberculose bronchique autonome, au même titre qu'il existe une laryngite tuberculeuse ou des tuberculoses des autres muqueuses, mais il ajoute qu'on n'a pas encore pu la discerner dans le complexus général de la tuberculose pulmonaire ; il se contente seulement de dire que la tuberculose des bronches paraît être surtout fréquente chez les enfants.

Il me semble qu'il est possible, et même facile, dans un grand nombre de cas, de reconnaître l'existence des formes bronchiques de la tuberculose, avec la signification indiquée au début de cette description. Pour cela il importe de savoir que les bronchites tuberculeuses affectent une symptomatologie et une évolution tout à fait comparables à celle des bronchites liées à d'autres causes infec-

tieuses. D'après ce que j'ai pu observer, elles me paraissent pouvoir se diviser naturellement en quatre grandes catégories, presque superposables aux bronchites capillaires aiguës, aux bronchopneumonies subaiguës et aux bronchites chroniques non tuberculeuses. Dans toutes, la lésion est ordinairement à peu près égale des deux côtés et très étendue, comme si l'appareil bronchique se prenait toujours dans sa totalité, ou du moins, dans la totalité de ses segments de même calibre.

a. La forme de *bronchite capillaire tuberculeuse* est la plus rare ; c'est à elle qu'il faut rapporter les *granulies suraiguës asphyxiques*, qui méritent d'être séparées de la granulie généralisée, dont elles ne sont pas une simple variété symptomatique.

b.— La forme de *bronchopneumonie tuberculeuse* est moins rare, sans être encore bien fréquente. Elle est beaucoup moins fréquente en tout cas que ne pourrait le faire croire la fréquence de l'emploi de cette dénomination pour les formes subaiguës les plus diverses de la tuberculose.

La véritable forme bronchopneumonique est caractérisée par sa bilatéralité et le plus souvent sa généralisation à toute l'étendue de la poitrine, par l'abondance des râles et leur uniformité, par les caractères de l'expectoration franchement purulente ; le tout allant avec une toux intense, de la fièvre assez élevée et une marche subaiguë. L'uniformité des râles dans des régions très étendues est un caractère essentiel, de même que leur volume, qui est en désaccord avec l'absence de signes d'indurations ou de cavernes.

Je ne saurais mieux caractériser le syndrome clinique, en pareil cas, qu'en disant que les phénomènes d'auscultation sont tout à fait semblables à ceux qui existent dans les bronchopneumonies subaiguës grippales ou morbilleuses, par exemple, de telle sorte que le diagnostic reste en suspens, et exige souvent, pour être posé avec certitude, l'examen bactériologique des crachats. Par contre, cet examen donne en pareil cas une certitude absolue, quel qu'en soit le résultat ; l'expectoration purulente, abondante, habituelle à cette forme, étant incompatible avec la latence des lésions tuberculeuses. A ce point de vue, j'ai coutume de dire que c'est la forme à laquelle l'examen bactériologique est le plus nécessaire, mais que c'est aussi celle pour laquelle il est le plus sûrement efficace.

Cette forme est grave, elle évolue en quelques semaines ou en quelques mois, et elle paraît être d'autant plus fréquente que les sujets sont plus jeunes. Sa similitude avec les autres formes de bronchopneumonie est tellement marquée que quelques auteurs en

sont arrivés à penser, avec quelque exagération toutefois, que toutes les bronchopneumonies prolongées étaient tuberculeuses.

Les formes de *bronchite chronique tuberculeuse* sont les plus fréquentes, les plus importantes aussi à connaître, parce qu'elles comportent un pronostic incomparablement plus favorable que la plupart des autres modalités de la tuberculose.

Pour faire porter le diagnostic de bronchite chronique tuberculeuse, il ne suffit pas qu'il y ait quelques phénomènes bronchiques plus ou moins marqués, associés aux lésions parenchymateuses et subordonnés à ces dernières ; il faut que le caractère bronchique prédominant des lésions soit mis en évidence par l'intégrité du parenchyme, par l'absence de signes d'induration ou de collapsus des sommets. En pareil cas, on constate la conservation de l'amplitude respiratoire, tandis que les phénomènes dominants sont : des des rhoncus disséminés, le plus souvent très étendus ; une expectoration muqueuse peu abondante, malgré une toux fréquente, toux « d'irritation », suivant une expression chère au public ; des signes d'emphysème et de retentissement sur le cœur droit ; le tout avec une marche très lente et une apyrexie presque complète. Le plus souvent, le pharynx et le larynx participent à la maladie, mais superficiellement, sous forme d'inflammation granuleuse le plus souvent, en tous cas sans ulcérations, ni infiltration profonde. Les bacilles sont en général présents, mais fort rares dans les crachats.

Dans la pratique, on rencontre deux formes un peu différentes de cette bronchite chronique.

c — Dans l'une, *bronchite chronique tuberculeuse profonde*, les bronches sont plus humides, les crachats plus épais, la toux plus grasse ; par contre, la respiration est plus obscure, avec une sonorité conservée, la respiration manque de profondeur et le murmure vésiculaire est très affaibli ; en pareil cas, l'inflammation tuberculeuse pénètre en profondeur, elle intéresse les *parois* mêmes de la bronche, elle peut aller jusqu'à s'accompagner de *péribronchite* et parfois même de *dilatations bronchiques*.

d — Dans l'autre forme, *bronchite chronique tuberculeuse superficielle* avec emphysème, l'obscurité est le fait de l'emphysème seul ; la respiration est humée, mais ample ; les crachats, rares, se détachent avec difficulté, avec des accès de toux plus ou moins quinteux ; la lésion est une inflammation limitée à la *muqueuse*.

Ces deux formes comportent toutes les deux un pronostic assez bénin, c'est pourquoi il importe d'autant plus de les bien connaître. J'ai vu commettre presque toujours en pareil cas des erreurs de

pronostic, parfois très préjudiciables aux intérêts matériels ou moraux du malade C'est dans les cas de cette nature que la médication sulfureuse donne ses plus beaux résultats.

Les erreurs de pronostic se commettent d'ailleurs ici avec la même facilité dans les deux sens ; quand on ne remarque que les caractères bronchiques des accidents et qu'on en méconnaît la nature tuberculeuse, on y attache une importance insuffisante ; au contraire, le jour où la nature tuberculeuse est reconnue, on passe à l'extrême inverse, et on impose volontiers aux malades des résolutions hors de proportion avec la réalité des choses.

IV. — Formes post-pleurétiques.

Les formes pleuro-pulmonaires de la tuberculose comprennent deux catégories de faits bien distincts : la première, constituée par les pleurésies proprement dites, manifestes, à épanchement abondant, mais auxquelles s'associent des lésions pulmonaires plus ou moins marquées ; la seconde, constituée au contraire par des lésions pulmonaires progressives, s'accompagnant d'une symphyse pleurale, née elle-même d'une pleurésie passagère contemporaine du début de la maladie.

Pour envisager la première catégorie, il faudrait aborder toute l'histoire des pleurésies tuberculeuses, aiguës ou chroniques, qui ne ressortit pas à la tuberculose pulmonaire proprement dite, et qui constitue d'ailleurs un chapitre de pathologie très distinct de celui qui nous occupe ; aussi je laisse complètement en dehors de mon cadre ce premier groupe de faits, et je n'envisagerai ici que les cas de la seconde catégorie, qui méritent le nom de formes pulmonaires post-pleurétiques.

Dans tous les cas de cette nature, on constate les signes habituels plus ou moins marqués de la symphyse pleurale : rétraction du thorax, diminution du diamètre antéropostérieur, forme anguleuse de la demi-circonférence du thorax, submatité et obscurité.

Les lésions pulmonaires se divisent en deux groupes bien distincts:

a. — Dans la *forme postpleurétique à lésions progressives localisées*, le sommet seul est atteint ; il présente des lésions différentes suivant les cas, allant depuis la simple sclérose jusqu'à des cavernes localisées, sous-claviculaires le plus souvent. Les lésions du sommet se rattachent d'ordinaire aux diverses formes fibro-caséeuses ; avec une fréquence assez grande de la forme cavitaire localisée.

Ce groupe de faits mérite à peine le nom de forme clinique, car il réunit en somme des cas assez disparates dans leur évolution ;

leur lien commun, la symphyse pleurale de la base, ne suffisant pas à leur constituer une véritable individualité.

Il m'a paru nécessaire cependant d'admettre cette forme, surtout pour l'opposer à la seconde, bien autonome celle-là, et pour aider à mettre celle-ci en relief comme il convient.

b. — La *pneumonie pleurogène tuberculeuse* est assez importante à connaitre, pour éviter les erreurs de pronostic auxquelles elle peut donner lieu. Les lésions pulmonaires occupent les couches corticales du poumon, elles sont d'ordinaire peu progressives, mais elles sont très étendues et s'étagent sur toute la hauteur.

Dans certains cas, quelques râles fugaces, discrets, prédominant à la base, viennent seuls révéler la participation du poumon. Dans d'autres, l'existence de râles humides nombreux, répartis du haut en bas et jusqu'à l'extrême base, fait croire au premier abord à des lésions très considérables.

Ces lésions sont sujettes à des poussées congestives, qui augmentent le nombre des râles, et qui paraissent alors beaucoup plus graves qu'elles ne le sont en réalité. L'uniformité des râles sur une grande hauteur, leur superficialité, la conservation d'une amplitude presque normale du murmure vésiculaire, la constatation des signes de la symphyse pleurale, l'intégrité plus ou moins parfaite du côté opposé malgré l'extension des lésions du côté atteint, sont les caractères propres qui permettent de faire le diagnostic de la forme que j'indique.

Je reconnais toutefois que les formes postpleurétiques n'ont ni la netteté, ni l'autonomie des trois premiers groupes, c'est-à-dire des formes parenchymateuses, interstitielles et bronchiques.

Telles sont, dans leurs grandes lignes, les formes, fréquentes ou rares, que j'ai observées et dont la description me paraît de nature à rendre à la clinique de réels services. On peut opposer aux classifications leurs insuffisances, les différences trop tranchées qu'elles supposent entre des cas que réunissent de nombreux intermédiaires, elles n'en sont pas moins indispensables à la pathologie et même à la clinique. Elles aident le praticien dans l'étude du diagnostic et surtout du pronostic des cas particuliers ; elles apportent une contribution essentielle aux indications thérapeutiques ; appliquées aux statistiques, elles permettent de juger mieux des effets du traitement, considéré dans son application à une série de cas similaires.

Je souhaite que devant le Congrès s'ouvre une discussion approfondie de cette importante question ; je suis convaincu que les

grandes lignes de ma classification en sortiront intactes ; j'espère que les quelques formes nouvellement décrites acquerront leur droit de cité. Si quelques formes pourront paraître trop subdivisées, par contre d'autres formes seront sans doute proposées, qui auront échappé à mes observations et que quelques-uns de nos collègues nous feront connaître. Pour ma part, je serai heureux d'accepter, et d'introduire dans ma classification toute forme assez individualisée et assez autonome pour mériter le nom de forme clinique, au sens précis où j'ai employé ce terme au cours de ce rapport.

Classification des formes cliniques de la tuberculose pulmonaire

---

I. Formes parenchymateuses :

A. Forme abortive.

B. Formes progressives :

1. *formes caséeuses* : *a*. lobaire, pneumonie tuberculeuse.
   b. extensive.
2. *formes fibro-caséeuses* : *a*. extensive, forme commune.
   b. congestive.
   c. localisée cavitaire ulcéreuse.
   d. localisée cavitaire stationnaire.
   e. ulcéro-fibreuse cachectisante.
3. *formes fibreuses* : *a*. pneumonie hyperplasique tuberculeuse.
   b. sclérose dense.
   c. sclérose diffuse et emphysème.

II. Formes interstitielles, granuliques :

a. granulie généralisée.
b. granulie pulmonaire suppurée.
c. granulie migratrice.
d. granulie discrète.

III. Formes bronchiques :

a. bronchite capillaire tuberculeuse, granulie asphyxique.
b. broncho-pneumonie tuberculeuse.
c. bronchite chronique profonde, avec péribronchite et dilatations bronchiques.
d. bronchite chronique superficielle, avec emphysème.

IV. Formes post-pleurétiques :

a. formes à lésions progressives localisées.
b. pneumonie pleurogène tuberculeuse.

Rapport par M. L. Revilliod, Professeur à la Faculté de Médecine de Genève.

DES FORMES CLINIQUES

DE LA

TUBERCULOSE PULMONAIRE

CONSIDÉRÉE AU POINT DE VUE DE LA CURABILITÉ SPONTANÉE

Messieurs,

Un devoir facile et agréable à remplir en prenant la parole dans cette assemblée est de remercier MM. les Membres du Comité de l'honneur qu'ils m'ont fait en me proposant de présenter un travail sur les formes cliniques de la tuberculose pulmonaire. Certes, bien d'autres voix étaient mieux qualifiées que la mienne pour traiter ce sujet. Mais la galanterie française a voulu sans doute consacrer une fois de plus son antique réputation, en donnant cette tâche délicate à un étranger et en associant son nom à ceux de ses illustres co-rapporteurs de Lyon et de Bordeaux. Elle s'est inspirée de cette courtoisie scientifique et professionnelle qui prend naissance dans les salles de garde des Hôpitaux, qui étend son influence bienfaisante au delà des frontières et crée l'indulgence, sur laquelle, chers collègues, vous me permettrez de compter.

La tuberculose pulmonaire a, elle aussi, cette particularité de régner partout et toujours, dans tous les pays, tous les climats, dans nos montagnes comme dans nos vallées, dans les campagnes comme dans les villes. Partout et dans tous les temps, elle enlève un septième des populations.

C'est cette grande ubiquité dans l'espace et dans le temps qui distingue la tuberculose des épidémies, endémies, pandémies et lui donne son caractère particulier. C'est elle qui a défié jusqu'ici toutes les mesures hygiéniques les plus rationnelles que dictent les théories les mieux démontrées et les plus séduisantes, car, malgré tout, la tuberculose prélève régulièrement son tribut dans toutes les parties du globe. Après avoir constaté ce fait brutal, on arrive à se

demander avec une certaine satisfaction mêlée d'une certaine curiosité pourquoi les 6/7 du monde sont préservés. Pourquoi ?

Question bien simple, mais devant laquelle se dresse le mur de l'inconnu, de l'ignoré. Malgré les progrès qui chaque jour éclairent un point obscur, élargissent nos connaissances, nous ignorons toujours pourquoi l'un se tuberculise vite, tel autre lentement, tel autre pas du tout. Ne se tuberculise pas qui veut. Autant d'individus, autant de sujets différents les uns des autres. La tuberculose nous offre le plus bel exemple de la variété dans l'unité, de l'unité dans la variété.

Pour être exacte et complète, une division des formes cliniques devrait comprendre autant de formes qu'il y a de tuberculeux. Chacun se comporte selon son déterminisme qui lui fournit une part d'immunité, une part de réceptivité, avec lesquelles son existence s'écoule tant bien que mal.

On connaît les degrés de réceptivité du cobaye, du lapin, les degrés d'immunité du chien, de la chèvre, du cheval, on connaît moins bien les degrés d'immunité et de réceptivité de l'homme ; tout au plus s'en occupe-t-on pour le placer dans la série animale à égale distance entre les extrêmes des réceptifs et des immuns. Mais, outre l'homme considéré comme espèce, il y a l'homme considéré comme individu ; il y a l'homme-cobaye et l'homme-cheval. Ce qui le distingue ou le rapproche des animaux, c'est qu'il est assimilable par telles de ses propriétés individuelles à telle ou telle autre espèce d'animal. Or, si l'on cherche à découvrir les propriétés du sérum de tel animal naturellement réfractaire et à exalter ces propriétés pour en tirer des substances immunisantes, il serait au moins aussi intéressant d'étudier les hommes à ce même point de vue. On s'intéresse au malade, c'est très bien. Mais on néglige d'étudier le bien portant.

C'est cependant à celui-ci que nous devons tâcher de ramener celui-là. L'homme non tuberculeux, non tuberculisable, doit être notre idéal, le point de mire de nos aspirations. Un beau vieillard représente le modèle-type auquel nous voudrions ramener tous nos poitrinaires, parce qu'il représente le terrain qui, exposé pendant une longue vie à toutes les contaminations, a lutté et triomphé, qui possède par conséquent toutes les immunités, tous les vaccins. Comme pour toutes les maladies infectieuses, nous acquérons à la longue, contre la tuberculose, une immunisation lente et progressive, de telle façon qu'à mesure qu'on avance en âge, on devient moins accessible, plus indifférent au monde des microbes. Or, cette immunisation acquise est transmissible, car 10 centim. cubes de sérum de

vieillard neutralisent 0,0001 de tuberculine, si bien que ce mélange, injecté au cobaye tuberculeux, ne produit pas la réaction classique (Wassermann). La santé est donc inoculable comme la maladie.

Il semblerait, en conséquence, que l'objet principal de nos préoccupations devrait être la recherche des causes innées ou acquises de l'immunité absolue ou relative et des procédés spontanés qui arrivent à créer celle-ci, qu'il devrait être, en un mot, l'étude du terrain, du sol qui permet ou ne permet pas le développement de la graine. Pour vivre, le microbe réclame une hygiène sévère et spéciale ; il supportera peut-être des poisons énergiques, l'iode, le phéniqué, le sublimé, l'eau et le feu, pourvu que son pain quotidien lui soit fourni en qualité et quantité suffisantes. Or, ce pain quotidien, ce sont les conditions qui constituent la réceptivité.

Mais aujourd'hui on est tout à la contagion. La contagion suffirait pour expliquer le règne de la tuberculose. Conséquents avec cette opinion, nous devrions alors constater que ceux qui vivent en contact permanent avec les tuberculeux ; savoir les médecins, les infirmiers et tout le personnel des Hôpitaux, devraient fournir au fléau le plus gros contingent. Mais, Dieu merci, la théorie issue du laboratoire n'a pas encore démontré ses dogmes dans la pratique. Un simple coup d'œil jeté dans cette enceinte me rassure, car je ne vois pas, chers collègues, que le faciès du poitrinaire soit empreint sur vos visages. Le public admet, il est vrai, qu'il y a une Providence pour les médecins, mais la statistique elle-même, avec la logique froide et implacable, nous dit aussi que le médecin n'occupe que le quatrième rang, sur dix-huit catégories de tuberculeux[1].

Classés selon les professions, Dechambre (Dict. Encyclop.) dit que la phtisie est rare parmi les médecins. Neufville a trouvé que, la moyenne de la mortalité par phtisie étant de 25,2 %, les médecins ne représentent que le 13,2 %.

Enfin, dans ma carrière professionnelle, qui remonte à 32 ans, j'ai vu mourir 20 confrères, dont un seul était tuberculeux ; j'ai eu le plaisir de constater que les 26 assistants qui ont passé dans mon service, vivant au milieu des poitrinaires et consacrant de longues heures à la recherche des bacilles, sont tous vivants et bien portants. Le seul d'entre eux dont j'ai à regretter la mort, était déjà porteur d'une caverne avant son entrée à l'hôpital, où il n'est resté que quelques semaines.

Si nous pouvons nous rassurer pour nous-même, ajoutons bien

[1] Tuberculose et Sanatoria pour phtisiques en Suisse. *Etude de la question au point de vue Social, faite sur la demande de la Société Suisse d'utilité publique*, par le Dr Sonderegger. Traduit par le Dr Burnier.

vite que ce n'est pas ce point de vue égoïste qui doit nous préoccuper. Notre but en le signalant est uniquement de montrer que si la contagion n'est pas chose négligeable, elle ne constitue du moins qu'un petit facteur dans l'étiologie de la tuberculose prise dans son sens général.

La présence du bacille qui, quoi qu'on fasse, existe et existera dans tous les temps dans notre milieu intérieur et extérieur, ne suffit pas pour créer un poitrinaire. Si sa virulence, sa nocivité augmente ou diminue, se manifeste ou disparaît, c'est au pabulum qui lui est est offert, c'est à l'organisme que cette différence d'action doit être attribuée. De même que le bactériologiste façonne à volonté le degré de virulence par des passages de terrain à terrain, de même le clinicien étudie sur l'homme, sur sa manière d'être, de vivre, de réagir, son degré de tuberculisabilité, ainsi que les conditions diverses qui créent les formes aiguës, chroniques, fébriles, apyrétiques, localisées ou généralisées, curables ou incurables.

N'est-ce pas, Messieurs, la recherche la plus intéressante aux points de vue scientifique et pratique que celle qui tend à distinguer les variations des conditions spontanées de réceptivité et d'immunité, de curabilité et d'incurabilité, sinon dans leur sens absolu, lequel n'existe peut-être pas, du moins dans leur sens relatif?

Pour réaliser dans sa forme la plus simple la tâche qui consiste à diviser les formes cliniques de la tuberculose, vous me permettrez donc de me borner à établir la division qui comporte le pronostic favorable ou défavorable, division néanmoins encore assez complexe. Partant du fait accompli, la mort ou la guérison, cette recherche doit remonter dans le dédale des circonstances multiples et variées qui ont constitué le déterminisme de l'individu. Lancé dans une voie quelconque qui conduit à la tuberculose, l'organisme rencontre sur son chemin mille influences qui agissent et réagissent les unes sur les autres et dont la résultante ébranle sans cesse cet équilibre instable qu'on appelle la santé ; influences provenant des conditions héréditaires, hygiéniques, des circumfusa, ingesta, de l'éducation, des habitudes, des maladies antérieures ou concomittantes, diathésiques ou accidentelles qui créent la constitution, le tempérament, cet ensemble en un mot qui fait l'individualité, le *moi* par opposition au *toi*. Si tous les citoyens sont égaux devant la Loi, il n'y a pas deux individus égaux devant la maladie en général, la tuberculose en particulier. Entre celui qui est doué de l'immunité absolue et celui qui est fatalement voué à la tuberculose, on observe toutes les nuances avec leurs variétés infinies. S'il y a la maladie

bacillaire une et irréductible, il y a le tuberculeux qui est Lui et non pas l'Autre.

Ce sont là, j'en conviens, des affirmations banales et hors de discussion, mais l'interprétation n'en est pas plus facile.

Il faut pour cela beaucoup d'observations, recueillies avec un but. Il faut savoir ce que l'on cherche, notant au fur et à mesure les faits confirmatifs et contradictoires, interrogeant chaque phénomène en lui demandant quel rôle il joue dans l'évolution de la lutte qui constitue la maladie.

C'est ainsi que depuis nombre d'années nous avons compris notre tâche. C'est sous cette inspiration que nous avons publié en 1893 un modeste opuscule [1] auquel nous ferons nécessairement de nombreux emprunts et dont le présent rapport ne sera, pour ainsi dire, que le développement. Bon nombre de nos affirmations sont de la monnaie courante ; d'autres, au contraire, prêtent le flanc à la contradiction, sont même rejetées par la majorité des médecins et, de ce fait, nous semblent bonnes à mettre en discussion. Pour nos honorables contradicteurs, la seule idée de rechercher l'action des maladies antérieures semble inutile et oiseuse. *Toutes* ses conditions qui affaiblissent l'organisme, lit-on partout, sont causes prédisposantes de la tuberculose. Pour contracter celle-ci, il suffirait de la rencontre fortuite du microbe de Koch et d'un organisme affaibli par une cause *quelconque*. Question de quantité et non de qualité. Or, nous croyons au contraire que la qualité, la spécificité joue le rôle capital, qu'il y a des parentés morbides, des alliances, des synergies et des répulsions dues à des lois préétablies ; qu'en biologie pathologique comme en biologie normale, ce n'est pas le hasard qui crée les affinités positives ou négatives de la chimiotaxie, les antagonismes des maladies considérées dans leur ensemble et dans leurs rapports réciproques, comme des lésions spéciales qu'elles déterminent. La notion des antagonismes, antagonisme des maladies, antagonisme des lésions, n'est pas pour nous un simple article de foi ; elle découle, c'est ce que nous voulons démontrer, de l'observation des faits.

La division des formes cliniques de la tuberculose, que nous avons adoptée pour ce Rapport, consiste donc à établir les conditions d'immunité et de réceptivité, ce qui conduira aux formes qui, abandonnées à la spontanéité, sont curables ou incurables.

[1] *Les conditions de curabilité de la tuberculose. Revue médicale de la Suisse Romande,* 20 octobre 1893.

Un individu a toute sa vie été réfractaire à la tuberculose, doué d'une immunité absolue constatée à l'autopsie.

Ce sera une vérité banale, mais bonne cependant à formuler, que de dire que son organisme présentait des conditions d'antagonisme absolu, conditions inhérentes à l'individu de sa naissance à sa mort. Tel autre, en apparence également indemne de son vivant, présente à son autopsie des lésions indiquant une ancienne tuberculose guérie, et guérie spontanément. Il a donc été vulnérable à un moment donné, mais des conditions nouvelles, spéciales, se sont interposées pendant l'évolution de la maladie, lui conférant une immunité acquise, égale à l'immunité innée du précédent. Ce cas représente le quart de l'humanité.

Quelles sont donc ces conditions ?

Les conditions héréditaires, hygiéniques ayant été suffisamment travaillées, notre rôle se bornera à considérer l'influence des maladies plus ou moins constitutionnelles ou accidentelles qui ont modifié l'organisme d'une manière plus ou moins durable, de façon à donner l'immunité ou la réceptivité à ceux qui ne la possédaient pas.

« S'il est des maladies, disions-nous (*loc. cit.*), qui favorisent l'évolution de la tuberculose, telles que la grippe, la rougeole, la coqueluche, la diphtérie, la syphilis, l'alcoolisme, le diabète, l'hystérie (Grasset), il en est d'autres qui sont au contraire antituberculeuses, agissant spécifiquement sur le terrain pour annuler ou diminuer sa réceptivité. Nous comptons, dans ce nombre, la scarlatine, la fièvre typhoïde, l'érysipèle, la chlorose, le rhumatisme et dans son acception générale l'arthritis avec ses dépendances, dans lesquelles le brightisme occupe une large place.

Nous croyons, en effet, qu'il est permis de faire intervenir dans cette étude l'action de ces états morbides qui déterminent chez l'individu une manière d'être nouvelle et spéciale.

Si les maladies aiguës, spécifiques en particulier, confèrent l'immunité contre une nouvelle atteinte, si elles ont leurs complications *spéciales*, caractéristiques, révélatrices même dans le cas où la maladie primitive est restée latente ou larvée (la scarlatine avec la néphrite, la diphtérie avec ses paralysies, les oreillons avec leur orchite, etc.), ne peut-on pas admettre *a priori* que ces maladies ont qualité pour ouvrir ou fermer la porte au bacille qui cherche un asile, un organisme ou un organe dans lequel il puisse vivre et prospérer.

Voyons successivement ces deux groupes antagonistes.

Nous ne nous étendrons pas longuement sur les *maladies tuberculigènes*, dont l'existence n'est guère contestée.

L'épidémie de grippe de 1889-1890 a, malheureusement, trop bien fait ses preuves, soit comme aggravant les tuberculoses en cours, soit comme tuberculisant des grippés indemnes jusque-là. Le fait est d'ailleurs confirmé par les grands chiffres de notre service. Dans l'année 1884, pendant laquelle régnait la fièvre typhoïde qui fournit le 33 % des malades, la tuberculose ne donne que 20,54 % des décès, tandis que dans l'année 1890, année de la grippe, qui fournit le 19 3 % des malades, la mortalité par tuberculose atteint le 30,49 % du total des décès. Au congrès de la tuberculose 1893, les docteurs Spyredon Canellis, d'Athènes, et Baivy, de Namur, insistent également sur la fréquence de la tuberculose après la grippe. Personne, du reste, ne conteste l'action tuberculigène de la grippe, pas plus que celle de la rougeole, de la coqueluche, du diabète.

Quant à la *diphtérie*, nous ne pouvons que confirmer ce que nous disions dans un mémoire publié dans *Revue de la tuberculose* d'octobre 1894. Ce mémoire, basé sur 42 observations personnelles, établit sinon une relation immédiate de cause à effet, du moins une parenté entre la tuberculose et la diphtérie, le même terrain étant favorable à ces deux entités morbides.

D'autres faits observés postérieurement sont assez nombreux pour confirmer cette donnée.

Nos *alcooliques* sont souvent emportés par la tuberculose pulmonaire, laryngée ou méningée, soit par la forme ulcéreuse rapide, soit par la miliaire galopante. S'ils échappent à cette première atteinte, on les voit tourner à la forme fibreuse, les poumons bénéficiant de l'action sclérosante de l'alcool sur les artères et les parenchymes. L'évolution tuberculeuse s'arrête alors pour faire place à ces affections chroniques des voies respiratoires à forme asthmatoïde.

Singulier spectacle que cet effet de l'alcool qui prépare le terrain à la tuberculose et lui fournit en même temps un moyen de défense.

La *syphilis* ne fait pas obstacle à la tuberculose, au contraire. On observe, en effet, dans le poumon, des associations de gommes et de masses tuberculeuses, tout comme dans les ganglions, les articulations et la peau, où Ricord constatait ses « scrofulates de vérole ». Ces faits ont été confirmés maintes fois par M. Fournier et par Strauss et Pierre Teissier, qui ont observé, en outre, que la tuberculine donnait la réaction fébrile caractéristique chez les tuberculeux (3e Congrès de la tuberculose).

Voici, entre plusieurs, un exemple d'association assez complexe de syphilis, affection du cœur et tuberculose.

A B..., âgée de 35 ans. Père mort à l'âge de 50 ans. Mère bien portante et sœur morte poitrinaire, une sœur morte hydropique.

Antécédents personnels. — Trois attaques de rhumatisme depuis l'âge de 12 ans. Endocardite à la 3e. Coqueluche. Grippe en 1890. N'a pas eu la scarlatine, ni la fièvre typhoïde. Mariée à 22 ans avec un syphilitique qui en porte encore actuellement les traces, elle a eu 4 enfants, dont 1 garçon est mort de croup à 2 ans. Une fausse couche de 3 mois.

Entre à l'hôpital le 8 août 1891, portant un bouton à la grande lèvre droite ; ganglions inguinaux et cervicaux, alopécie, céphalalgie nocturne ; le corps couvert de plaques de rupia.

Au cœur, gros souffle systolique à la pointe bien toléré. Poumons sains.

Exeat le 5 septembre 1891.

Puis, cinquième grossesse, pendant laquelle on continue le traitement antisyphilitique. Accouche à terme, le 13 juin 1892, d'un garçon, nourri au biberon. Mort à 2 mois de cholérine.

En 1892, fluxion de poitrine.

Le 20 octobre 1893, elle rentre à l'hôpital.

Faiblesse, amaigrissement, fièvre, toux. Signes de tuberculose, crachats sanglants. Bacilles de Koch.

En novembre. Nouvelle atteinte de rhumatisme, suivie d'amélioration des manifestations tuberculeuses.

20 novembre. Exeat sur sa demande.

Le 14 avril 1894, rentre pour recrudescence de la tuberculose pulmonaire.

Exeat, de nouveau améliorée.

Pas de nouvelles depuis lors.

Chez cette femme, nous avons assisté au développement d'une tuberculose pulmonaire sur un terrain syphilitique, mais l'intervention de la diathèse rhumatismale tendait à entraver la tuberculose, laquelle cédait, de ce fait, plus volontiers au traitement, et consentait à des trèves de longue durée.

Cette observation nous démontre aussi l'influence, d'ailleurs bien connue, de la *puerpéralité*. Les vaches sont plus tuberculisables que les génisses, les bœufs et les taureaux.

Si la grossesse prolonge la vie d'une poitrinaire, le processus

tuberculeux se venge, pour ainsi dire, de cette trêve momentanée, et reprend l'offensive d'une manière plus cruelle, aussitôt après la délivrance.

La *variole* nous semble assez impuissante en bien comme en mal vis-à-vis de la tuberculose. De 1876 à 1896, nous avons eu 54 tuberculeux marqués de la petite vérole. Mais la question importante est de savoir l'espace de temps qui a séparé les deux maladies. Or, la distance la plus rapprochée est de 5 ans (2 cas), la plus éloignée est de 50 ans (1 cas). Ce sont les distances de 12, 13, 24, 25, 29, 38 années qui sont les plus fréquentes. La moyenne est de 21 ans. Si M. Landouzy a déclaré dernièrement que la variole prédisposait à la tuberculose, on pourrait aussi bien conclure des chiffres ci-dessus que l'influence varioleuse a éloigné l'invasion tuberculeuse.

Les conditions tuberculigènes ne faisant de doute pour personne, nous n'insisterons pas davantage sur elles.

Mais il n'en est pas de même pour notre classe d'états morbides constitutionnels, innés ou acquis qui mettent leur *veto* à l'infection tuberculeuse. Quelle que soit son essence intime, cette *diathèse antituberculeuse*, si je puis m'exprimer ainsi, est surabondamment démontrée : 1° par la résistance des 6/7 de l'humanité ; 2° par les stigmates de tuberculose guérie, et guérie spontanément, qui se rencontrent comme une surprise d'autopsie chez le 1/4 des sujets.

Le fait constaté, reste à chercher les conditions qui ont réalisé cette curabilité spontanée, conditions qui, si elles ont permis un début d'infection, ont fini par l'arrêter d'une manière définitive.

Divisons nos états morbides antagonistes en deux catégories :

1° Ceux qui, innés, constitutionnels, s'opposent à l'invasion tuberculeuse. Ils se rapportent aux sujets qui n'ont jamais été et ne seront jamais tuberculeux ;

2° Ceux qui, tout en ayant permis une infection momentanée, ont provoqué la curabilité en s'opposant au processus ultérieur. Ils se rapportent aux tuberculeux guéris, que leur maladie ait été manifeste et diagnostiquée ou latente et non diagnostiquée.

Dans la première catégorie, nous placerons l'arthritisme avec ses ramifications multiples ,qui se révèlent par la goutte, le rhumatisme, la sclérose artérielle ou viscérale, des parenchymes ou des séreuses, les hydropisies, les affections du cœur, du foie, des reins, maladies essentiellement chroniques, constitutionnelles, plus ou moins tolérées, compensées en dehors de leurs périodes aiguës et qui, tôt ou tard, terminent l'existence avec une crise d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale.

Dans ce complexus plus ou moins compliqué, la tuberculose n'a guère de rôle à jouer. Il semble qu'il n'y ait pas place pour elle ; ses assauts avortent. A-t-elle pris un moment l'offensive, elle doit battre en retraite devant la sclérose, son plus grand ennemi, ou devant l'infiltration œdémateuse, qui arrête aussi la tuberculose, comme une inondation arrête le phylloxera.

Rokitansky, constatant la rareté de la tuberculose chez les cardiaques, expliquait déjà ce fait par la présence de l'œdème interstitiel. C'est à ce même processus curateur qu'a recours Liebreich, lorsqu'il provoque une exsudation séreuse pérituberculeuse avec le cantharidate de potasse.

La syphilitique dont nous parlions tout à l'heure, a bénéficié de son insuffisance mitrale, de son œdème pulmonaire et de ses rhumatismes au point de vue de la tuberculose, car celle-ci restait latente pendant les crises d'asystolie, et à deux reprises nous l'avons vue, se croyant guérie, demander son exeat pour reprendre ses travaux.

C'est chez les cardiaques, brightiques, hépatiques, chez les surchargés de graisse et d'acide carbonique que nous retrouvons la majeure partie des tuberculeux guéris dont nous avons déjà publié huit observations vérifiées par l'autopsie (*loc. cit.*), auxquelles nous en ajoutons 44 autres à la fin de ce travail.

Le fait est d'ailleurs aujourd'hui si banal qu'il n'y a pas lieu d'y revenir. Rapprochons encore de ce groupe le tableau clinique fourni par la bronchite chronique, la dilatation des bronches, l'emphysème idiopathique ou symptomatique, l'asthme essentiel ou secondaire.

En somme, on peut dire que, lorsque l'organisme est occupé par une maladie générale, chronique, la tuberculose n'y vient pas.

A peine peut-elle s'installer, sous forme de miliaire aiguë, dans les périodes ultimes de ces maladies, des affections du système nerveux en particulier, comme pour donner le coup de grâce à une vie qui s'éteint.

Depuis que M. Morin, de Colombier, a attiré l'attention sur l'incompatibilité du *goître* et de la tuberculose, nous avons cherché ce que notre observation personnelle pouvait nous donner à ce sujet. Or, depuis 1894, nous avons vu huit goîtreux tuberculeux, j'entends des goîtres tolérés, indifférents, parenchymateux, et non ces goîtres vasculaires, cardiaques, qui font partie du tableau de l'asystolie. Ce chiffre est en effet minime, comparé au grand nombre de tuberculeux et de goîtreux que nous avons eus en observation. De ces huit cas, un autopsié portait des cicatrices de tuberculose guérie.

Une dame goîtreuse et tuberculeuse que j'ai eue longtemps en traitement, peut être considérée comme guérie de sa maladie de poitrine.

L'alcoolisme, disions-nous, est une maladie tuberculigène, mais nous ajoutions qu'il peut fournir lui-même les moyens de défense contre le mal qu'il a produit. En voici quelques exemples :

H. C..., 37 ans, tonnelier. Habituellement exposé aux refroidissements et excès de boisson professionnels.

Il a eu, en bas âge, la rougeole, la coqueluche, une pleurésie droite, plusieurs bronchites, des hémoptysies.

Entre à l'hôpital le 10 août 1896. Homme amaigri, épuisé par la toux et la diarrhée, pituite intestinale, douleurs rhumatoïdes, fièvre, T. 38° à 39° pendant les dix premiers jours. Emphysème, râles de bronchite aux bases, signes d'infiltration aux deux sommets. Bacilles de Koch dans les crachats.

Exeat le 28 décembre 1896. Très amélioré aux points de vue subjectif et objectif. A son entrée, il pesait 60k,500. A sa sortie, 72 kilogr.

H... Henri-Louis, 55 ans, est apporté à l'hôpital le 31 janvier 1896, dans le demi-coma, avec crises épileptiformes, stertor, déviation de la tête et des yeux à droite, incontinence des sphincters, exagération des réflexes, fièvre, pneumonie droite. Mort le 5 février.

Les renseignements disaient qu'il faisait de grands excès d'alcool et d'absinthe et qu'il était dans ce même état depuis huit jours avant son entrée.

Autopsie. — Pneumonie droite. Broncho-pneumonie gauche. Pleurésie adhésive bilatérale, œdème cérébral, hydrocéphalie des ventricules cérébraux ; ramollissement du septum ; néphrite parenchymateuse. Hépatite interstitielle au début. Splénite aiguë.

Tuberculose guérie au sommet gauche, au lobe supérieur droit et à la partie supérieure du lobe inférieur droit. Dans l'intestin, quelques tubercules caséifiés et nombreuses ulcérations tuberculeuses cicatrisées (Zahn).

M... P..., 52 ans. Pas d'antécédents héréditaires ni personnels de tuberculose. Pas de maladies antérieures, sauf des bronchites, des métrorrhagies ; ménopause il y a cinq ans.

Très alcoolique, prend le cognac le matin à jeun. A eu plusieurs atteintes de delirium tremens ; pituites, cauchemars, crampes dans ses mollets.

Entre à l'hôpital le 4 octobre 1896. Femme grasse, sale, fétide gâteuse, ictérique, demi-comateuse. Meurt le 20 octobre.

Autopsie : Lipomatobe généralisée. Epaississement de la dure-mère, œdème sous-arachnoïdien. Dégénérescence graisseuse du cœur. Hépatite interstitielle péri-portale et péricanaliculaire. Tuberculose intestinale, avec dissémination sur le péritoine. Ascite. Léger œdème pulmonaire. *Tuberculose guérie* des sommets des deux poumons (Rotschy).

C. F..., 46 ans (assist. Aubin Wolff, Wikki).

Serrurier forgeron. Excès de boissons. Grippe en 1890. Pneumonie en 1891. Sujet aux bronchites. Emphysème. Traumatisme, contusions, fracture du bras en 1896. Pas de syphilis.

Entre à l'hôpital du 30 mai 1896, pour douleurs abdominales à l'hypochondre droit en particulier, où l'on constate l'existence d'une tuméfaction dure et douloureuse. Masses ganglionnaires dans le creux sus-claviculaire droit, aux aisselles, aux aines, sur l'acromion gauche et le long du tendon du biceps brachial gauche. L'examen microscopique d'un ganglion extirpé donne «Tuberculose d'un ganglion lymphatique avec caséification et cellules géantes» (Rotschy). Pleurésie intercurrente.

Rien de particulier du côté des poumons. Pas de toux ni de crachats. Exeat le 18 février sur la demande du malade, qui se trouve amélioré par le traitement antituberculeux. La masse ganglionnaire de l'hypochondre droit a beaucoup diminué.

Il s'agit donc d'une tuberculose ganglionnaire disséminée chez un alcoolique emphysémateux, dont les poumons n'offrent pas prise à la tuberculose.

P. H..., 31 ans (assist. Aubin), grêlée par la variole, épileptique depuis l'âge de 15 ans, a toujours vécu dans la misère et la saleté. Ses crises l'ont, dit-elle, toujours poussée à la boisson (eau-de-vie et arquebusade), excès qui n'ont d'ailleurs fait qu'augmenter les crises en fréquence et intensité, l'alcoolisme et l'épilepsie s'aggravant réciproquement.

Apportée à l'hôpital, le 2 novembre 1895, en état de mal.

Les crises se répètent subintrantes et la laissent dans un état de torpeur permanente, absente, hébétée, gâteuse, louche. Aucun signe subjectif de tuberculose. Mais, à l'auscultation, on constate des râles cavernuleux aux deux sommets. On obtient un crachat. Bacilles de Koch. Son mari nous dit qu'elle tousse depuis 14 mois et se cachectise progressivement ; néanmoins pendant son séjour de 7 mois à

l'hôpital, on constate une notable amélioration, caractérisée par la diminution des signes et symptômes tuberculeux, et une augmentation de poids, qui de 32k,700 le 25 janvier 1896, arrive à 43k,100 le 14 avril, soit de 10k,400 en moins de trois mois. Cette tuberculose, acquise sous l'influence de l'alcool, est donc dans la catégorie des curables.

Que dire du rôle que peut jouer l'*épilepsie* sur la tuberculose ? Nous ne voulons rien préjuger de deux cas, mais nous pouvons apporter une autre observation de tuberculose aiguë fébrile chez un épileptique et remarquablement améliorée.

Eugène C..., 24 ans, relieur, épileptique depuis l'âge de 13 ans ; très pâle, sujet aux épistaxis spontanés et provoqués par ses crises épileptiques, épistaxis qui se prolongent quelquefois plusieurs jours de suite.

Entre à l'hôpital le 12 décembre 1895, pour une infiltration tuberculeuse des deux lobes supérieurs avec pleurésie gauche ; fièvre qui se maintient entre 39° à 40° pendant une quinzaine de jours. Bacilles de Koch. Etat mental, délire fugitif, cauchemars.

Le 29 février 1896. Exeat ; assez bien pour rentrer chez lui et reprendre son travail.

En janvier 1897. Il est atteint de rhumatisme articulaire aigu.

Le 22 février 1897, il rentre à l'hôpital, convalescent de ce rhumatisme, mais avec une rechute de sa pleurésie gauche. On trouve encore quelques bacilles de Koch dans les crachats, mais l'auscultation indique une notable amélioration, soit une forte diminution des signes constatés en 1895.

Exeat le 29 mars, avec un état général excellent. On ne constate plus qu'un souffle rude entre les omoplates.

Ce malade n'avait donc dans ses antécédents personnels que l'épilepsie et un état chlorotique avec forts épistaxis.

Dans les cas que nous avons exposés ci-dessus, la tuberculose s'est greffée sur un organisme déjà en puissance d'un autre état morbide antérieur.

Voyons maintenant l'action des maladies que nous considérons antituberculisantes sur une tuberculose établie et pure de toute influence accessoire.

L'*érysipèle* s'est déjà fait une bonne réputation comme modifiant favorablement les manifestations tuberculeuses, voire même les cancéreuses. Nous avons constaté cet effet sur un lupus sans avoir pu malheureusement en suivre l'action consécutive.

Le 20 mars 1883, entrait à l'hôpital un homme de 37 ans, pour une tuberculose pulmonaire et laryngée dont le début remontait, dit-il, à trois ans. La toux est stridente, sèche avec dyspnée plus ou moins paroxystique. On n'a pu obtenir un crachat pour l'examen bactériologique, mais l'auscultation indique sans aucun doute une infiltration des deux sommets. Depuis lors, il a fait, à différentes reprises, des séjours dans nos salles pour des rechutes, rendant de temps en temps quelques filets de sang.

En 1894, il rentre pour un érysipèle de la face qui a évolué d'une manière normale. Depuis lors, il ne se plaint que de l'essoufflement d'un emphysémateux. Gardé comme employé à l'Hôpital, il s'acquitte encore aujourd'hui régulièrement de ses fonctions de nettoyeur et frotteur de parquets. Cette amélioration aux allures stables date de son érysipèle, qui est venue, d'accord avec l'emphysème, arrêter l'évolution tuberculeuse.

La *scarlatine* est pour nous une maladie antituberculeuse par excellence. Chez nos scarlatineux, les sommets sont toujours purs avant, pendant et après la maladie éruptive. Ce n'est que dans de rares exceptions et dans les formes curables que nous pouvons la retrouver dans les antécédents morbides.

En voici un exemple frappant.

M... G..., 27 ans, chanteur et mandoliniste. Etant à Nice en décembre 1893, il prend une bronchite et continue à tousser et à maigrir tout l'hiver. En juillet 1894, il arrive à Genève et est pris d'une forte hémoptysie, pour laquelle il entre à l'Hôpital.

Homme grand, noir, maigre, pâle, fébrile, tousse et crache abondamment du muco-pus teinté de sang. Nombreux bacilles de Koch, Matité et râles sous-crépitants fins dans la région scapulaire et axillaire gauche. Obscurité du sommet droit. Fièvre vespérale irrégulière ad. 39°8.

Du 9 au 11 juillet, nouvelle hémoptysie abondante avec beaucoup de fièvre.

Au lobe supérieur gauche, le souffle et les râles prennent le timbre cavitaire.

Le 26 août, nouvelle hémoptysie.

En septembre, les signes stéthoscopiques n'ont pas changé; cependant la fièvre est tombée. L'état général se soutient, de sorte que notre malade peut être emmené pour purger une affaire avec la Justice.

M. Aubin, assistant, note le jour de sa sortie « subjectif bon, objectif désespéré ».

Trois ans se passent sans nouvelles.

Or, au mois de juin 1897, G... reparaît, guéri, dit-il, de sa bronchite, ne toussant plus, ne crachant plus, si bien qu'il s'est marié l'an dernier. Le but de sa visite est de se faire traiter pour des troubles gastriques et nerveux qui auraient débuté brusquement après un repas composé de salami et de vin. Pris de suffocation subite, il tombe et perd connaissance. Depuis lors, il est sujet à des crises de nerfs, et, tandis que l'appétit est conservé et que la digestion des aliments solides est normale, les liquides, quels qu'ils soient, eau, lait, bouillon, vin, sont rejetés quelques minutes après avoir été déglutis; fait dont nous constatons, séance tenante, la réalité. En somme, notre ex-tuberculeux est devenu hystérique. Tel était aussi son diagnostic, car il nous proposait lui-même un traitement par l'hypnose et la suggestion.

Mais il nous intéressait au moins autant au point de vue de la suite et fin de sa tuberculose rapide et fébrile de 1894. Pressé de questions à ce sujet, ses réponses sont toujours affirmatives quant à sa guérison complète, sans qu'aucun traitement soit intervenu. L'auscultation n'indique en effet qu'un souffle rude au niveau de l'ancien foyer.

C'est alors que, passant en revue ses maladies antérieures, qui avaient été omises au premier interrogatoire, le mystère de cette guérison imprévue fut dévoilé par ses réponses, savoir : qu'il avait eu la scarlatine en 1889 et une fièvre typhoïde intense et longue en 1892. Ces maladies antérieures n'ont donc pas empêché le bacille d'envahir les poumons de notre malade en 1893 et 1894, et d'une manière assez sérieuse, comme on a pu le voir, mais elles ont laissé après elles une impression durable, laquelle, dans l'espèce, limitait la part du feu et posait une barrière à l'invasion tuberculeuse.

De même que le vaccin s'oppose à la variole mais permet la varioloïde, de même la scarlatine, hostile au microbe de Koch, ne lui accorde, s'il a pénétré, qu'un temps limité et une surface circonscrite.

G... avait d'ailleurs un autre élément favorable à la lutte. C'était sa fièvre typhoïde de 1892.

En proclamant l'antagonisme de la *fièvre typhoïde* et de la tuberculose, je sais, Messieurs, que je vais me buter contre une opposition. Les uns diront que les antagonismes n'existent pas en pathologie, d'autres que si la fièvre typhoïde exerce une action quelconque, celle-ci est plutôt nuisible par la débilitation qu'elle exerce sur l'organisme, toute débilitation, quelle qu'elle soit, devant, dit-on, favoriser la tuberculose.

Eh bien ! quoi qu'il en soit, je reste aujourd'hui comme en 1865 fidèle à J. Frank, qui disait : *Etiamsi tussis diu post febres typhodes remaneat atque plura signa phthiseos pulmones periculum portendere*

videantur; vix time, si æger aliunde pectore sano instructus sit; excepto enim rarissimo casu, metastaseos ad pulmones nunquam mali quid inde venisse conspeximus.

On va m'arguer des faits de tuberculose qui ont succédé à bref délai à une fièvre typhoïde, d'autres même où les deux maladies ont évolué simultanément. La littérature médicale nous en donne en effet de temps à autre un exemple. A cela je pourrais répondre que ce soin jaloux qu'on met à publier ces cas indique précisément que ce fait est rare, car on ne publie guère ce qui est banal et fréquent. On les cite, comme on citerait le cas d'une variole se développant peu après une vaccination, précisément pour montrer qu'il n'y a pas de règle sans exception. L'observation inverse qui viendrait dire que tel sujet ne s'est pas tuberculisé après une fièvre typhoïde, fût-elle basée sur des milliers de cas, n'aurait, j'en conviens, pas de raison d'être, mais si la fièvre typhoïde était vraiment tuberculigène, on constaterait ce fait tous les jours, étant donnée la fréquence de ces deux maladies. D'ailleurs, on nous permettra d'attirer l'attention sur quelques objections auxquelles prêtent le flanc les faits indiquant cette coïncidence de la fièvre typhoïde et de la tuberculose.

Signalons l'erreur facile dans le diagnostic de certaines tuberculoses aiguës à forme typhoïde avec la dothiénentérie, erreur d'autant plus facile qu'elle peut persister jusqu'à l'autopsie inclusivement et que d'ailleurs la tuberculose aiguë à forme typhoïde n'est pas fatalement vouée à la mort. On comprend alors que, dans le doute, une guérison même momentanée vienne plaider en faveur de la dothiénentérie. Landouzy, dans sa typho-bacillose, a précisément pour but de mettre en garde contre ce diagnostic, en constatant que la tuberculose aiguë peut évoluer comme une fièvre typhoïde, y compris la possibilité d'une convalescence, même d'une guérison provisoire ou définitive ; de sorte qu'un auteur très consciencieux, mais non prévenu, peut très bien considérer comme une dothiénentérie, une évolution morbide qui n'était autre chose que cette forme spéciale de tuberculose à rechutes, et si l'autopsie vient montrer des lésions tuberculeuses, l'observation portera « tuberculose à la suite de fièvre typhoïde », consacrant ainsi l'erreur de diagnostic par l'erreur dans la désignation des premiers phénomènes observés.

Mais le diagnostic, dira-t-on, a acquis de nos jours une précision qu'il n'avait pas jadis. La présence du bacille d'Eberth a une valeur sans réplique qui laisse bien loin en arrière celle de l'ancienne symptomatologie.

C'est là, en effet, une acquisition bien précieuse pour les méde-

cins, lorsqu'en présence d'un diagnostic douteux, ils peuvent se dire que tout individu atteint de fièvre typhoïde doit être porteur du bacille d'Eberth. Mais pouvons-nous retourner la phrase et dire : tout individu porteur d'un bacille d'Eberth est, bon gré mal gré, atteint d'une fièvre typhoïde ? Je ne crois pas que nos maîtres en bactériologie exigent cette réciproque, qui serait contraire à ce que nous savons sur les mœurs des microbes en général. Toutes les bacilloses peuvent être latentes, peuvent sommeiller un temps indéfini dans un organisme bien portant ou malade d'autre chose. Le pneumocoque fait bien d'autres maladies que la pneumonie. Le colibacille se caractérise par l'absence de symptômes caractéristiques. Le ou plutôt les streptocoques occupent les 3/4 de la pathologie infectieuse. La clinique ne saurait jamais admettre que le furoncle soit de la même famille que l'ostéomyélite, ni que la fièvre puerpérale soit la sœur de l'érysipèle. Etant donnée la flore du tube digestif chez l'homme le plus normal, nous n'allons pas gratifier celui-ci d'autant de maladies qu'il porte d'espèces de microbes de la bouche à l'anus. Le moins suspect des bacilles, celui de la tuberculose, peut se trouver dans le mucus nasal, voire même dans un crachat, sans que son porteur soit nécessairement un poitrinaire. La maladie Eberthienne enfin peut se révéler par des formes aussi disparates que possible, comme dans les deux cas que je me suis permis de publier en mai 1896 (*Revue méd. de la Suisse Romande*).

N'est-ce donc pas aller un peu loin que d'affirmer l'existence d'une fièvre typhoïde chez un sujet qui n'a ni fièvre, ni état typhoïde, uniquement parce qu'un bacille d'Eberth a été trouvé dans ses déjections ? La réponse nous est donnée d'ailleurs par la bactériologie elle-même.

P. Remlinger et G. Schneider, examinant les matières fécales de dix sujets traités à l'hôpital pour des affections qui n'avaient rien de commun avec la fièvre typhoïde, ont constaté chez cinq d'entre eux l'existence d'un bacille absolument identique au bacille d'Eberth. (Annales de l'Institut Pasteur, 25 janvier 1897, p. 63.) Donc, la moitié de l'humanité porte dans son intestin le bacille spécifique de la fièvre typhoïde.

Non, la clinique n'est pas encore disposée à abandonner les expressions consacrées par le temps et l'expérience, à renier les termes diphtérie, fièvre typhoïde, érysipèle, etc., pour dire maladie de Lœffler, d'Eberth, de Fehleisen, etc. Elle le fera volontiers lorsqu'il sera prouvé que la nosographie, telle que nous l'avons toujours comprise, est fausse et lorsque le microbe spécifique aura

traduit sa présence par un complexus symptomatique uniforme. Mais il est loin d'en être ainsi. Jusqu'à nouvel avis, nous conserverons donc la terminologie traditionnelle. Nous allongerons, autant que les faits le voudront, la liste des maladies Eberthiennes, mais sans nous croire obligés d'allonger d'autant le nombre des variétés de la fièvre typhoïde ; et de l'association d'un bacille d'Eberth et d'un bacille de Koch sur un même malade nous ne conclurons pas à l'association d'une fièvre typhoïde et d'une tuberculose, tant que les données cliniques n'auront pas consacré cette association.

Ces mêmes réflexions peuvent s'appliquer au signe de l'agglutination. Le sérum de *tout* typhoïde a le pouvoir agglutinant. Est-ce à dire que tout serum agglutinant les bacilles d'Eberth provienne d'une fièvre typhoïde ? On a dit que dans quelques cas la granulie avait possédé cette propriété. Supposons que ce fait, rare aujourd'hui, soit trouvé plus fréquent par la suite, il faudrait conclure tout simplement — sans diminuer en rien la valeur diagnostique de la réaction Widal — que l'agglutination des bacilles d'Eberth peut être due non seulement au sérum typhoïde, mais à tel autre sérum fourni par un sujet, lequel sera de ce fait également réfractaire à la fièvre typhoïde. Les porteurs de sérum agglutinant constitueraient une famille, laquelle se composerait non seulement des dothiénentériques mais aussi d'autres sujets qui jouiraient de cette même propriété spéciale, par conséquent de cette autre qualité, la non-réceptivité de la fièvre typhoïde. Et si parmi ces autres membres de cette famille se trouvait la granulie, nous conclurions que la granulie tue la fièvre typhoïde, ce qui revient à prononcer le verdict d'antagonisme. Resterait à le compléter, en recherchant si réciproquement le sérum d'un Eberthien agglutine le bacille de Koch.

Nous ne prétendons pas que jamais sujet qui a dans son passé une fièvre typhoïde ne se soit tuberculisé. Nous allons même donner le chiffre total de ceux que nous avons observés. Recherchant avec soin, dans les antécédents de nos tuberculeux, les maladies aiguës ou chroniques qui ont chargé leur existence antérieure, selon un questionnaire qui figure en tête de nos feuilles d'observations, nous avons fait la part large à la fièvre typhoïde, comprenant sous ce titre toutes les fièvres continues qui, d'après les réponses des malades, pouvaient être considérées comme telles. Nous sommes arrivés ainsi, sur un total de 1614 tuberculeux qui ont passé dans notre service depuis 1890 à la fin de 1896, à compter que 49 d'entre eux avaient la fièvre typhoïde dans leurs antécédents. Mais, pour conclure de là *post hoc ergo propter hoc*, il fau-

drait que le début de la tuberculose ait suivi de près la fièvre typhoïde.

Or, d'après le tableau que nous donnons à la fin de ce travail, tableau qui a pour but d'indiquer l'espace de temps qui a séparé le début de la tuberculose de la date de la fièvre typhoïde, dans nos 49 cas, nous voyons que l'espace le plus rapproché est de deux ans.

Nous voyons que la tuberculose post-typhoïde est pour ainsi dire d'autant plus fréquente, disons d'autant moins rare qu'elle s'éloigne davantage de la pyrexie, qu'il en est de même pour la mortalité, rare chez les tuberculeux dont la fièvre typhoïde remonte à moins de 14 ans de distance, plus fréquente après cette époque, quel que soit d'ailleurs l'âge du malade.

Nous voici donc en droit de conclure :

Que la tuberculose ne se développe que rarement chez un sujet impressionné par la fièvre typhoïde, puisque nos chiffres ne donnent que le 3 %: que la tuberculose ne devient moins rare que lorsque l'influence typhoïde a eu le temps de se dissiper: que ces sujets âgés qui ne se sont tuberculisés que vers 60 ans, se seraient probablement tuberculisés plus tôt, s'ils n'avaient eu la fièvre typhoïde dans leurs antécédents.

En général, les complications, les deutéropathies ne se font pas attendre si longtemps. Les paralysies diphtéritiques, les néphrites scarlatineuses, les broncho-pneumonies morbilleuses, ne s'éloignent guère de la convalescence.

Bien loin d'admettre que la fièvre typhoïde engendre la tuberculose, nous nous croyons donc autorisés à tirer de ces faits la conclusion inverse, savoir : si la fièvre typhoïde exerce une influence, celle-ci consiste plutôt à éloigner la genèse de la tuberculose, laquelle ne s'est jamais mise en train que deux ans au minimum après l'impression typhoïde, attendant que celle-ci fût effacée par l'œuvre du temps pour devenir de moins en moins rare, ce qui prouve encore qu'elle ne peut évoluer que sur terrain vierge de tout antagonisme.

D'ailleurs, dans le nombre de nos tuberculeux post-typhoïdiques, nous en avons un certain nombre guéris ou en voie de guérison. Vingt-cinq de nos quarante-neuf sont encore vivants et ne se portent pas trop mal. Trois d'entre eux ne crachent plus de bacilles de Koch.

Enfin, parmi nos décédés, quelques-uns sont morts d'autres maladies et portaient des cicatrices de leur ancienne tuberculose.

Rappelons notre G.., qui, outre sa scarlatine, avait fait une fièvre typhoïde quatre ans avant cette tuberculose, qui s'annonçait violente et rapide, mais qui s'est guérie spontanément contre toute attente.

Une jeune fille de 22 ans, de souche tuberculeuse, d'aspect scrofuleux, portant depuis son enfance de grosses masses ganglionnaires au cou, fait à l'Hôpital, en 1895, une fièvre typhoïde grave et longue, à la suite de laquelle ces ganglions, bien loin de se mettre en activité, ont été spontanément en diminuant. Comme elle est restée depuis lors en qualité d'infirmière, nous pouvons constater chaque jour l'état florissant de sa santé.

Inutile d'aligner d'autres cas. Pour nous, la cause est entendue ; notre conviction est faite depuis longtemps, et à chaque fièvre typhoïde que nous voyons, si quelque circonstance semble faire craindre une tuberculisation, nous répétons encore et toujours «Vix time....

Nous n'avons examiné jusqu'ici que la manière d'être de l'organisme *in tota substantia*, considéré comme un terrain intuberculisable. Mais là ne se bornent pas les ressources de la spontanéité thérapeutique.

L'appel du processus tuberculeux sur un autre point du corps constitue un puissant dérivatif de l'infiltration pulmonaire. Sur les 789 tuberculoses pulmonaires guéries et autopsiées de Heitler, 106 se rapportent à des affections tuberculeuses d'autres organes que le poumon, en particulier les séreuses méningées (29 cas) et péritonéales (33 cas). Nos observations XVII, XVIII (mémoire cité) en sont des exemples. Lorsqu'un poitrinaire est pris de méningite, il est de règle que les symptômes pulmonaires subjectifs et objectifs s'effacent. Il en est de même des psychoses, de la grossesse, des affections hydropiques.

La fistule à l'anus constitue souvent un précieux dérivatif. Nous avons dans ce moment trois tuberculeux fistuleux en voie d'amélioration. L'un d'eux, J. Reimer, est porteur d'une fistule à l'anus depuis 1885. Il a fait à l'Hôpital trois séjours (1893-94-95), or à chacun d'eux, on pouvait constater — à l'encontre de ce qui se passe d'habitude — une amélioration progressive. Notons que cet homme a eu sept enfants, dont les quatre premiers, nés avant 1885 (avant la fistule), sont morts tous les quatre de méningite tuberculeuse, tandis que les trois suivants, nés après 1885 (après la fistule), sont tous vivants et bien portants.

Reste à étudier les actions locales, anatomiques, qui agissent directement sur le poumon, modifiant son tissu de manière à le

rendre impropre à l'évolution de la tuberculose. Nous ne pouvons, à ce propos,que répéter, en le confirmant, ce que nous disions en 1893.

La sclérose, l'emphysème, la bronchite putride, la gangrène pulmonaire, ainsi que les causes productrices de ces diverses lésions, sont des conditions défavorables à la tuberculose, étant peut-être même le processus représentatif du mode anatomique de la guérison.

L'assertion que le processus *gangréneux* peut être favorable à la guérison de la tuberculose peut paraître étrange au premier abord. Mais les faits sont là qui se chargent de le prouver. Jamais, en effet, les crachats tuberculeux n'ont l'odeur caractéristique de la gangrène ; d'autre part, jamais les malades atteints de gangrène bronchique ou pulmonaire ne se tuberculisent.

Un de nos ex-étudiants est appelé auprès d'une cliente qui était considérée et traitée par ses confrères comme une tuberculeuse très avancée. Or, élevé dans nos principes, il réforme le diagnostic, le pronostic et le traitement, après avoir constaté l'odeur franchement gangréneuse des crachats, et voit son opinion confirmée par la guérison de la malade.

Nous avons même vu la bronchite putride arrêter la tuberculose. M^me^ L... entre à la clinique pour une tuberculose au début prenant une marche aiguë à la suite d'une couche. Bacilles de Koch dans les crachats. Après un mois de séjour à l'hôpital, elle retourne à son ménage, où sa présence est nécessaire ; mais, peu après, elle doit rentrer à l'hôpital, l'expectoration ayant augmenté et pris l'odeur putride.

Or, non seulement la malade guérit de la gangrène, mais les rares crachats qu'elle rend, examinés à plusieurs reprises par M. Wiki, assistant, ne contiennent pas de bacilles tuberculeux.

La *pleurésie* vulgaire, si elle est « fonction de tuberculose », est une fonction bien bénigne. Car, si on tient compte du nombre de pleurétiques qui n'ont pas versé dans la phtisie, on est autorisé à considérer cette manifestation comme une forme anatomique de bon augure. Mieux vaut débuter par une pleurésie que par un rhume ou une hémoptysie. On peut presque appliquer à la pleurésie ce correctif dont la péritonite tuberculeuse a bénéficié depuis qu'on l'étudie mieux et qu'on pense à sa curabilité.

Que de fois, en effet, ne trouve-t-on pas, à l'autopsie, de vieilles adhérences épaissies qui renferment dans leurs mailles des produits caséeux, calcifiés, reliquat d'une ancienne poussée tuberculeuse guérie.

Une pleurésie séreuse survenant au cours d'une tuberculose, même

avancée, peut arrêter celle-ci. Faut-il admettre que cette action salutaire puisse être due à la présence d'une tuberculine dans l'exsudat séreux (Debove et J. Renaut) ? Quoi qu'il en soit, la clinique nous offre le spectacle de ces interventions thérapeutiques spontanées. En voici un exemple :

Mme V..., 25 ans, dont la sœur est morte poitrinaire, a passé l'hiver 1896-97, à San Remo, pour une tuberculose pulmonaire à marche subaiguë, suite de couches. Elle arrive à Genève en mai.

Type de phtisique, cachectique, fiévreux, sueurs, œdème des pieds. Le poumon gauche est creusé de cavernes multiples du haut en bas. Le poumon droit est infiltré au sommet. Bacilles de Koch. La survie ne semblait pas pouvoir attendre le mois de juin. Survient un violent point de côté à gauche donnant l'impression d'une perforation.

Mais, au lieu d'un pneumothorax, je constate un épanchement qui monte lentement jusqu'au sommet. Or, pendant qu'évolue cette complication, l'état général, bien loin de s'aggraver, va s'améliorant. La fièvre, les sueurs, cessent, l'expectoration diminue pour tarir presque complètement, si bien que nous arrivons à l'automne avec une situation bien meilleure qu'au printemps.

Cet épanchement bienfaisant atteint cependant des proportions trop fortes ; il arrive à la clavicule et contribue à augmenter l'oppression. Estimé à 2 1/2 litres, je me décide à en aspirer la moitié, avant de renvoyer la malade à San Remo.

C'était en octobre. Depuis lors, son état continue à être assez satisfaisant, comme me l'écrit, ce mois de janvier, le Dr Bobone, qui se contente d'extraire de temps en temps l'excès du liquide.

Il me semble évident que cette pleurésie, développée dans le côté le plus atteint, a contribué et contribue encore à arrêter le processus tuberculeux et à soutenir cette existence bien compromise.

Si nous passons de la pleurésie séreuse à la *purulente*, nous nous trouvons en présence de conditions qui ne sont guère moins favorables. Après avoir accordé au pyothorax comme au pneumothorax toute la gravité que ces états comportent, l'expérience nous apprend que, lorsque le moment dangereux est passé, ces complications représentent une bonne condition pour la survie du poitrinaire. Ici encore, nous ne reviendrons pas sur les considérations que nous avons développées en 1893 et sur la manière d'interpréter l'arrêt de la tuberculose : le repos de l'organe, sa compression, le contact de l'air qui trouve son analogue dans l'ouverture du ventre, laquelle

suffit souvent pour guérir une péritonite tuberculeuse. Serait-ce la présence de l'air qui, dans le pneumothorax, augmenterait le pouvoir phagocytaire, comme Kichensky l'a démontré expérimentalement pour le péritoine ? « L'influence de la laparotomie sur les manifestations tuberculeuses du péritoine chez les lapins, dit l'auteur, consiste dans l'apparition de la phagocytose et le développement du tissu conjonctif. En même temps, les éléments du tubercule se dissolvent, et les bacilles de la tuberculose disparaissent[1]. » (Journal de chirurgie n° 40, 1893, traduit par M. Chestakoff).

Mais pourquoi la présence de l'air favoriserait-elle la phagocytose ? On sait que la laparotomie est souvent la cause d'une atonie de l'intestin, atonie qui va quelquefois jusqu'à la paralysie, donnant lieu à une pseudo-obstruction. Ne serait-ce pas cette atonie qui, en arrêtant le mouvement fonctionnel normal et pathologique de l'organe, permettrait à la phagocytose de se manifester d'une manière plus active ?

Ou bien cette action de l'air consisterait-elle à transformer la tuberculine en oxytuberculine, agent curatif, comme le suppose Hirschfelder, analysé par Hahn ? (*Revue de la tuberculose*, août 1897).

Quels que soient le mécanisme en cause et les interprétations présentes et à venir au sujet de l'action de l'air, qu'il s'agisse du péritoine et de l'intestin, de la plèvre et du poumon, le fait n'en existe pas moins que : aussitôt le pneumothorax produit, si le malade survit au choc dû à la perforation, un étrange spectacle s'offre aux yeux de l'observateur. La toux, l'expectoration, etc., en un mot tous les signes subjectifs et objectifs de la consomption disparaissent. Après une sorte d'étonnement, le malade éprouve un sentiment de mieux être, une détente, un repos de l'ensemble et de l'organe lésé.

Aux deux cas que nous avons publiés en 1893 (obs. XVIII et XIX) nous pouvons en ajouter six autres tout aussi remarquables, dont quatre pneumopyothorax et un pyothorax tuberculeux.

Résumons ces observations, en commençant par cette dernière :

M... Louis, gendarme, 31 ans, a eu, étant enfant, la variole, la rougeole deux fois ; puis, deux atteintes de grippe en 1890 et 1894. Une blennorrhagie en 1893. Excès de boissons professionnels. Il commence à tousser en décembre 1894.

Entre à l'hôpital le 16 février 1895.

[1] Voir, sur le même sujet, Professeur Folet, *Note sur l'action curative de l'insufflation d'air dans le péritoine tuberculeux* (*Revue de Chirurgie*, 10 déc. 1894).

Il est amaigri, a perdu 2 kilos en un mois. Tuberculose des deux poumons. Bacilles dans les crachats.

En mars, pleuro-pneumonie droite ; très fébrile, 39° à 40° pendant quinze jours.

Le 8 août, thoracentèse 1200 g. de liquide séreux.

Le 9 mai. Exeat.

Depuis lors, rechute de la pleurésie, qui est séro-purulente. Thoracentèse faite à la campagne par le docteur Dutremblay, suivie d'une guérison définitive. S'est marié et a repris régulièrement ses fonctions de gendarme.

M..., David, 26 ans, gendarme. Mère morte de phtisie pulmonaire. Il a eu la rougeole, la grippe en 1890. Excès de boissons professionnels.

Entre à l'hôpital le 26 octobre 1893 pour bronchite.

Sort le 3 novembre, amélioré.

Rentre le 20 janvier 1894 pour une nouvelle bronchite.

Troisième admission à l'hôpital, le 3 octobre 1896 ; la bronchite s'est localisée aux sommets ; expectoration abondante. Bacilles de Koch, fièvre continue rémittente 38 à 39,5. Amaigrissement, perte de 2 kilog. en trois semaines. Fistule à l'anus, consécutive à un abcès.

Le 28 octobre, il fait un pneumothorax gauche. Depuis lors, la fièvre tombe, la toux et l'expectoration diminuent.

Le 30 décembre, on ne retrouve plus de bacilles. Etat général bon. Le poids qui était, le 30 octobre, à 66,400 arrive, le 11 janvier 1897, à 72 k. Donc, augmentation de 5.600 en deux mois et demi. Il est vrai que, selon la règle, un épanchement liquide est venu remplacer l'épanchement gazeux, ce qui peut contribuer à l'augmentation du poids ; mais bientôt le liquide se résorbe. Le pneumo qui a fui devant le liquide ne se laisse plus percevoir. Il ne reste plus qu'une respiration rude avec craquements secs sous la clavicule gauche.

Le 4 avril, M... part pour Saint-Cergues, où il fait des excursions de montagne. Le poids est stationnaire.

Le 1er juin 1897, il revient à Genève pour reprendre son service de gendarme.

S... Charles, 25 ans, typographe.

Pas d'antécédents héréditaires ni personnels Sœur tuberculeuse. Rougeole dans l'enfance.

En avril 1896, pleuro-pneumonie droite, dont il ne se remet pas complètement.

3 août. Thoracentèse faite en ville. 2,500 gram. de liquide verdâtre. Bruit de glouglou dans le tube, sur la fin de l'aspiration.

Quelques jours après, le malade perçoit lui-même le bruit de succussion. Il continue à se faire soigner en ville jusqu'au 22 décembre, jour de son entrée à l'hôpital.

Grand jeune homme pâle, amaigri. Pyo-pneumothorax droit, craquements humides sous la clavicule droite. Abcès froid sous la clavicule gauche. Pas de fièvre. Etat général bon.

26 décembre. Thoracentèse, 600 gram. de pus. Succussion persiste. L'orifice de la ponction reste humide. Néanmoins l'état général reste excellent. Ni dyspnée, ni toux, ni crachats.

Cet état se maintient bon tout l'hiver.

2 avril. Il va à Saint-Cergues avec le malade précédent. Vie au grand air, promenade, bon appétit, bonne nourriture.

12 juin. Il revient se montrer. On retrouve la succussion, le bruit d'airain, des craquements et froissements pleuraux aux deux sommets. L'abcès froid n'a pas bougé.

Il ne se considère pas comme malade et va se remettre à son travail.

Nous ne nous faisons pas trop d'illusions. Ce pyo-pneumothorax tuberculeux, à coup sûr, ne va pas se guérir spontanément, cependant tant que l'état général se maintient, comme c'est le cas, nous n'y touchons pas. Ce que nous faisons remarquer, c'est la tolérance de l'organisme et l'arrêt de la tuberculose au point de vue subjectif et objectif[1].

P... Joseph, 47 ans, garçon de magasin. Frère mort à l'hôpital, tuberculeux. Tousse depuis juillet 1896.

Entre à l'hôpital le 2 janvier 1897. Homme faible, fiévreux, amaigri. Râles, craquements humides aux sommets. Matité pleurétique à droite.

30. Thoracentèse, 2,400 gram. de liquide séreux.

31. Signes de pneumothorax. L'état général se remonte si bien que le malade demande à retourner à son magasin.

Trois mois se passent dans un état de santé satisfaisant.

8 mai. Il ressent de nouveau les symptômes pleurétiques et rentre à l'hôpital. On constate la reproduction du liquide. On remet la ponction au lendemain, mais dans la nuit il meurt subitement.

Autopsie. Pyo-pneumothorax droit. Tuberculose chronique des deux sommets.

[1] Perdu de vue pendant ces neuf mois, je me suis mis à sa recherche ce 12 mars 1898 et ai eu l'heureuse surprise de le trouver assez bien pour continuer sa profession de typographe. Les signes du pneumothorax ont disparu. Le poumon droit semble sclérosé au sommet et adhérent dans sa moitié inférieure (silence, matité et retour du fremitus). L'abcès froid sous-claviculaire gauche s'est résorbé.

Cette mort subite et imprévue est de celles qu'on observe dans les pleurésies les plus simples et n'est pas imputable à la tuberculose, laquelle est restée stationnaire, non pas malgré mais à cause de la pleurésie et de l'hydro-pyo-pneumothorax qui s'était déclaré.

H... Jean-Marie, 37 ans, garçon de brasserie, alcoolique, a eu la scarlatine à l'âge de 26 ans.

En 1889, tumeur blanche du genou droit.

En 1894, amputation de la cuisse.

En 1895, grippe dans le cours d'une bronchite qui a débuté l'année dernière, six mois avant l'amputation.

Entre à l'hôpital, le 23 janvier 1895, pour sa bronchite. Fièvre tous les soirs à 39°. Infiltration tuberculeuse du sommet droit, frottements et craquements secs. Nombreux bacilles de Koch.

19 juin. Pneumothorax droit. La fièvre vespérale, qui n'avait pas cessé, tombe spontanément à partir du 1er juillet.

9. Liquide pleural, succussion. A mesure que la plèvre se remplit, les signes du pneumo diminuent et disparaissent. Puis, le liquide lui-même se résorbe.

Le murmure vésiculaire reparaît. On n'entend plus que de la rudesse au sommet. L'état général se remonte.

Le poids, qui était de 46 kilogr. le 20 juillet, arrive à 50 kilogr. le 20 août.

26. H... part pour la campagne.

8 janvier 1896. On constate un épanchement pleural droit et de l'induration des sommets. Pas de pneumo.

Etat général stationnaire.

30 juillet. Part pour la campagne.

26 octobre. Troisième séjour à l'hôpital. Status ut supra. Pas de pneumo, pas de signes cavitaires. Etat général bon, lequel se maintient jusqu'au 1er mars. Cedit jour, seconde perforation du poumon droit. Pneumothorax qui s'accompagne bientôt de formation de pus dans la plèvre. Succussion entendue à distance, fièvre hectique. Mort le 8 avril.

Remarquons la longue survie de cet homme, tuberculeux depuis 8 ans, qui a supporté pendant 20 mois un pneumothorax lequel s'est même guéri et qui n'a succombé qu'après une deuxième perforation, à laquelle il a encore survécu cinq semaines. Pendant ces vingt mois, la tuberculose était latente, silencieuse, apyrétique ; l'état général excellent, et, si nous avons réintégré à deux reprises H... à l'hôpital, c'était pour l'observer de plus près, car il eût été capable de travailler aussi bien que n'importe quel amputé.

M... Frédéric est encore un bel exemple de la survie que peut procurer le pneumothorax. Il entre à l'hôpital le 20 janvier 1897. C'est un homme de 33 ans, porteur de vastes cavernes du haut en bas du poumon gauche et infiltration du sommet droit. Il tousse, crache abondamment, fièvre hectique. Il va toujours déclinant.

Le 10 février, il fait un pneumothorax qui semble lui donner le coup de grâce. Mais il résiste ; la toux, l'expectoration, s'arrêtent. La fièvre baisse, jusqu'à l'apyrexie complète au bout de huit jours. Du liquide se forme. Nous siphonons le pus, l'air et les crachats qui coulent dans la plèvre, l'état général se remonte. Le processus tuberculeux est arrêté. Ce n'est que le 22 août qu'il meurt, non de de la tuberculose, mais de l'épuisement dû à la longue durée et à l'abondance de la suppuration.

Il y a donc des conditions locales comme des conditions générales qui s'opposent à la tuberculose d'une manière absolue ou relative et qui l'arrêtent dans son cours. Si nous en avons exposé quelques-unes, nous sommes encore bien loin d'avoir épuisé le sujet. Eussions-nous même énuméré tous les états pathologiques antagonistes, nous ne prétendons pas qu'il soit vraiment nécessaire d'être en puissance d'un état constitutionnel anormal pour être à l'abri du bacille. Il serait oiseux de dire qu'un sujet pur de toute tare antagoniste peut être également intuberculisable. Est-ce à dire qu'il vit à distance respectable du microbe et que jamais celui-ci n'a pénétré dans l'air qu'il respire? La théorie dit oui ; la pratique dit non ; car, si la science du laboratoire nous dit qu'il suffit d'être à portée du bacille pour être infecté et d'être hors de portée pour être préservé, l'expérience de chaque jour et le gros bon sens nous disent que la graine est partout, que tel sujet se tuberculisera dans l'atmosphère en apparence la plus salubre, que tel autre restera indemne, bien qu'il passe une longue existence dans le foyer. Et comme je vous le disais tout à l'heure, ne sommes-nous pas tous, chers collègues, des exemples vivants et bien vivants doués d'une immunité qui ne semble pas devoir fléchir, bien que notre vie se passe au milieu des tuberculeux et sans que nous puissions même nous vanter de nous être toujours prémunis par ces règles de l'hygiène antituberculeuse que nous prêchons aujourd'hui.

Ne pourrions-nous même pas admettre que cette immunité dont nous jouissons grâce à notre profession, comme la statistique le prouve, serait due précisément au contact permanent à petite dose avec le milieu tuberculeux ? Pourquoi la grande loi de l'accoutumance ne s'appliquerait-elle pas aussi bien à cette maladie qu'à toute autre. L'accoutumance est une sérothérapie spontanée. Rece-

voir du vaccin ou s'exposer avec un faible degré de réceptivité à un milieu modérément infecté, c'est se mettre dans des conditions semblables. Pourquoi une épidémie se termine-t-elle d'elle-même avant que toutes les têtes de population aient été contaminées? Qu'est-ce donc que ces privilégiés qui ont échappé, sinon des *accoutumés* qui, de par l'influence épidémique, ont renforcé leurs moyens de défense et leur immunité ; juste compensation des dangers auxquels ils s'exposent.

Je sais bien que je touche là une question brûlante et que je vais peut-être soulever des protestations, car le dogme de la contagion, considérée comme cause nécessaire et suffisante, s'est si profondément implanté dans l'opinion publique avec la découverte du microbe qu'on ose à peine y toucher. Cependant, tout en m'inclinant respectueusement devant les adeptes de la doctrine, j'avoue simplement et sans faire de théorie que je n'ai pas encore réussi à voir cette contagion ni dans les salles d'hôpitaux ni ailleurs. Je ne l'ai jamais vue, même avant le crachoir modèle, avant toutes les mesures hygièniques que j'ai introduites dès 1892 dans mon service, par respect humain et le sentiment de propreté qui s'impose toujours. Avant comme après, cette contagion tuberculeuse ne s'est jamais révélée de lit à lit, comme dans ces étables où toute une rangée de bovidés se transmettent le germe de stalle à stalle.

Si je suis revenu en passant sur cette grosse question de la contagion, c'est pour démontrer une fois de plus que le rôle du terrain prime celui de la graine et qu'en clinique, comme du reste au laboratoire, la composition chimique du milieu, bouillon de culture, ou organisme humain, représente la condition capitale, suffisante dirais-je presque, pour appeler le parasite et lui donner le degré de nocivité qu'il révèle, ou, au contraire, lui opposer une résistance efficace.

On ne peut dire qu'il y ait des formes absolument curables, ou absolument incurables, mais il y a des degrés dus à des influences diverses qui, les unes activent le feu, d'autres qui l'éteignent, éléments qui, s'ils pouvaient jamais être connus, seraient le meilleur guide pour le pronostic, la prophylaxie et la thérapeutique.

La clinique ne peut que poser la question. A l'expérimentation revient le rôle de la résoudre, de chercher quelle est cette antitoxine qui existe dès l'origine dans *certains* organismes ou qui se forme spontanément en eux sous l'influence de *certains* incidents qui ont traversé leur existence. Espérons qu'elle sortira un jour, triomphante d'une cornue pour rayer la tuberculose du cadre des fléaux qui affligent l'humanité.

NOM	AGE	FIÈVRE TYPHOIDE CONTRACTÉE		TUBERCULOSE A DÉBUTÉ		NOMBRE d'années entre fièvre typhoïde et tuberculose	ÉTAT ACTUEL * = MORT.
		à l'âge de	l'an	à l'âge de	l'an		
M. Louis....	19	17	1894	19	1896	2	
J. Alphonse..	24	21	1889	24	1892	3	*1893, 20 V.
		en Algérie					
K. Marie.....	25	20	1886	25	1891	5	
		à Marseille					
B. Auguste..	23	17	1886	23	1892	6	
U. Thérèse...	43	34	1888	40	1894	6	
V. Henri .. .	31	24	1884	30	1890	6	*1893 mai.
K. Théodore.	28	19	1884	27	1892	8	
Z. Bertha....	21	12	1884	21	1893	9	
C. Louis	30	21	1888	30	1897	9	
		au Tonkin					
S. Antoine...	20	11	1888	20	1896	9	
W. Louis....	29	19	1885	29	1895	10	*1895, 2 I
							Phtis galop. le 14e jour.
L. Adèle. ..	35	3-25	1863	35	1895	10	
		St-Pétersb.	1885				
S. Albert....	35	24	1884	35	1895	11	
F. Marie.....	45	33	1882	44	1893	11	
		à Moscou					
S. Jean-Marie.	34	22	1882	33	1893	11	*1894, 17 VII.
		à Tou'on et du Tonkin					
B. Pauline...	21	8	1878	20	1890	12	
B. Jules.....	37	23	1876	37	1890	14	
F. Emile.....	30	16	1879	30	1893	14	
W. Rodolphe	37	22	1879	36	1893	14	*1895, le 3 VII.
		Hôtel-Dieu Paris					
K. Elisa.....	25	10	1880	25	1895	15	*1895, le I IX.
B. Eugénie ..	37 1/2	22	1876	38	1892	16	*1892. le 16 VI.
C. Clarisse...	33	16	1880	33	1896	16	*1896, le 12 VII.
C. Jean.....	32	15	1877	32	1894	17	*1895, le 5 VI.
S. Jacques...	34	15	1875	34	1894	19	
R. Léon.....	30	11	1873	30	1892	19	*1893, le 27 XII.
K. Frédéric..	34	14	1874	34	1894	20	
B. Marie. ...	27	6	1873	27	1894	21	
W. Gabriel.	28	6	1873	28	1895	22	
S. Emilie....	25	3	1871	25	1893	22	*1894, 23 II.
J. Georges...	38	16	1875	38	1897	22	*1897, 6 VI.
H. Edouard..	31	8	1869	30	1891	22	*1893, 6 X.
S. Henri.....	29	4	1869	26 1/2	1891	22 1/2	*1894, le 4 VII.
L. Jean.....	37	16	1870	37	1893	23	Pas de bacilles de Koch.
R, François..	30	7	1871	30	1894	23	*1894, le 12 VI.
P. Jules.....	45	22	1871	45	1894	23	*1895, le 8 III.
		Hôp à Gex					
G. Marie....	48	22	1870	45	1893	23	Pas de bacilles de Koch.
R. Ferdinand.	37	10	1867	34	1891	24	*1894, le 2 VI.
G. Marie.....	59	35	1870	59	1894	24	*1894, le 16 VII.
C. Anna.....	34	10	1871	34	1895	24	*1895, le 19 VIII
I. Sophie....	49	24	1870	49	1895	25	*1895, le 13 VII.
C. Isaac.....	33	6	1867	32	1893	26	*1894, le 26 IX
R. Joseph ..	39	12	1865	39	1893	27	*1893, le 14 XII.
L. Eugénie...	40	7	1859	38	1890	31	1894, 2 VI. De steatose du cœur petit.caver.cicat.
G. Joseph....	54	19	1860	54	1895	35	
D Pierre....	47	10	1855	47	1892	37	Pas de bacilles de Koch
V. Joseph....	59	20	1855	58	1893	38	*1894 28 VI.
S Françoise..	53	14	1856	53	1895	39	Amélioré. 3100 gr.
D. Jeanne....	63	16	1847	62	1893	46	*1894, 1 XI.
C.....	63	12	1844	63	1895	51	

N° D'ORDRE	NOM	AGE	DATE DE LA MORT	TUBERCULOSES GUÉRIES — DIAGNOSTIC CLINIQUE
1	L..., Joseph.....	75	9 mai 1890	Bronchite chronique et emphysème. Athéromasie généralisée. Pneumonie terminale.
2	R..., Claude.....	50	29 janvier 1891	Septicémie. Foyers multiples de suppuration putride. Genou droit (guéri) jambe gauche. Avant-bras droit et gauche, nez etc...
3	D..., Elise.....	68	16 juillet 1891	Carcinome du pylore.
4	P..., Jules.....	31	29 sept. 1891	Délire subaigu chez un alcoolique dégénéré. Pachyméningite hémorrhagique. A eu la fièvre typhoïde à l'âge de 6 ans 1/2. Grippe en 1890.
5	D..., Jeannette..	58	22 mars 1892	Néphrite chronique. Démence. Epanchement pleurétique gauche.
6	G..., Cardine....	64	14 nov. 1892	Alcoolique. Hémiplégie droite. Bronchite suspecte sommet droit. Persistance du Trou de Botal. Doigts en massue.
7	D..., Antoinette..	68	2 déc. 1892	Affection du cœur. Myocardite. Bronchite chronique. Néphrite. Mort rapide par urémie.
8	H..., Jean.....	69	5 déc. 1892	Néphrite parenchymateuse. Hydrops généralisée. Ancienne pleurésie droite. Endocardite. Fistule osseuse du tarse droit.
9	D..., Edouard...	47	7 février 1893	Pneumonie (12e jour). Hépatisation grise du lobe supérieur et moyen droit. Albuminurie. Délire.
10	B..., Félicité.....	23	23 février 1892	Fièvre gastrique à l'âge de 12 ans. Chlorose. Entrée par hématémèses. Ulcère et dilatation de l'estomac. Néphrite parenchymateuse ancienne, accentuée par la puerpéralité.
11	J..., Augustin...	47	10 mars 1893	Emphysème et œdème pulmonaires. Obésité. Anasarque généralisé. Considéré comme atteint de tuberculose pulmonaire depuis 1886 (1er séjour à l'hôpital).
12	M..., Désiré.....	66	29 avril 1893	Néphrite mixte. Bronchite chronique. Hémorrhagie cérébrale. Foyers de ramollissement multiples particulièrement dans le noyau lenticulaire droit. Excès d'alcool et absinthe.
13	M..., Eugène....	47	5 mai 1893	1er séjour à l'hôpital en 1892 pour tuberculose (Bacilles de Koch). Rentre en 1893 pour gangrène pleuro-pulmonaire. Pyopneumothorax gauche. Nombreuses bactéries streptocoques et staphylocoques dans les crachats et le pus pleural, mais on n'y trouve plus de bacilles de Koch.
14	C..., Marie.	53	20 mai 1893	1er séjour à l'hôpital pour fièvre typhoïde. 1891 néphrite alb., alcoolisme, pleuro-paralysie générale, épileptiforme. 1892, séjour aux Vernets (aliénés). 1893, crise urémique cérébrale mortelle. A perdu 3 enfants, un de méningite, deux de diphtérie.

CICATRISATION CONSTATÉE A L'AUTOPSIE
DIAGNOSTIC ANATOMIQUE donné par l'Institut anatomo-pathologique (Professeur ZAHN)
Bronchite chronique et emphysème. Anthracose ganglionnaire. Rate difluente. Endocardite de l'oreillette gauche. Forte endartérite chronique déformante. Néphrite interstitielle. *Ancienne induration tuberculeuse noirâtre cicatrisée au sommet droit.* Hépatisation récente du sommet gauche.
Abcès multiples (larynx, trachée, sternum, muscles). Endocardite mitrale récente. Pneumonie catarrhale. Splénite infectieuse. *Ancien foyer tuberculeux enkysté au sommet droit.*
Carcinome annulaire du pylore avec métastase ganglionnaire. *Ancienne tuberculose pulmonaire cicatrisée.*
Rien au cerveau, rien aux méninges. Œdème de tout le poumon droit. *Anciens foyers caséeux enkystés aux deux sommets formant le centre de noyaux d'induration.*
Néphrite interstitielle chronique. Pachyméningite chronique. Endartérite chronique déformante généralisée et spécialement forte, endartérite des artères cérébrales. Un foyer de ramollissement de la couche optique droite. Trois foyers semblables dans la substance blanche droite. Œdème pulmonaire. *Deux anciens noyaux caséeux calcifiés. le plus grand comme un pois au sommet du poumon gauche.*
Abcès multiples du cerveau. Néphrite mixte. Gastrite chronique. Trou de Botal agrandi, mais fermé. *Ancienne tuberculose enkystée des sommets des deux poumons. Anthracose des ganglions bronchiques.*
Endocardite chronique. Hypertrophie du ventricule gauche. Tuméfaction trouble des reins et du foie. Péritonite chronique. Bronchite chronique, Poussée aiguë. Foyer de broncho-pneumonie en voie de suppuration, *Anciens noyaux tuberculeux guéris aux deux sommets.*
Néphrite interstitielle chronique. Endo-péricardite chronique. Bronchite, emphysème et œdème pulmonaires. Synéchie totale de la plèvre droite. *Ancien foyer tuberculeux guéri, sommet droit.*
Pneumonie fibrineuse du poumon droit (deux lobes supérieurs). Endocardite végétante de la mitrale. Infarctus des deux reins. Splénite aiguë. Tuméfaction trouble du foie. *Ancienne tuberculose des deux poumons, cavernules cicatrisées et tubercules calcifiés.*
Néphrite parenchymateuse. Dilatation de l'estomac sans ulcère. Bride allant de la vésicule biliaire au duodénum. *Noyau tuberculeux cicatrisé au sommet gauche.*
Polysarcie ; surcharge graisseuse généralisée (tissu cellulaire, épiploon, atmosphère des reins, cœur etc). Emphysème pulmonaire. Bronchite chronique. Œdème pulmonaire. Sclérose pulmonaire. *Tuberculose pulmonaire ancienne calcifiée et cicatrisée. Adhérence des sommets. Pas de tuberculose récente.*
Œdème cérébral. Méningite chronique. Hémorrhagie de la capsule interne et corps strié droit. Deux foyers de ramollissement centre ovale de Vieussens droit. Foyers de ramollissements corticaux multiples. Artério-sclérose générale. Néphrite interstitielle chronique. Emphysème pulmonaire. Bronchite. Bronchiectasie. *Foyers de tuberculose guéris.*
Gangrène pulmonaire à gauche. Deux excavations avec communication de la plèvre avec les bronches. Pyopneumothorax enkysté de la base gauche. Broncho-pneumonie aiguë des deux lobes inferieurs à droite et du lobe inférieur gauche. Dégénérescence du cœur. Splénite aiguë. *Tuberculose pulmonaire cicatrisée, lobe supérieur gauche avec petites cavernes vides, sèches. Absence de tubercules récents.*
Emphysème et œdème pulmonaires. Atrophie brune et myocardite chronique du cœur. Néphrite chronique interstitielle et non parenchymateuse aiguë. Entérite folliculaire aiguë de l'iléon. Périmétrite chronique. *Ancienne tuberculose cicatrisée et enkystée des sommets.*

N° D'ORDRE	NOM	AGE	DATE DE LA MORT	TUBERCULOSES GUÉRIES — DIAGNOSTIC CLINIQUE
15	T..., Marie.....	63	24 mai 1893	Carcinome de l'estomac. Fortes hématémèses.
16	J..., Paul.....	74	28 mai 1893	Hémorrhagie cérébrale ; capsule interne gauche. Artério-sclérose. Hypostase pulmonaire.
17	F..., André..	65	10 sept. 1893	Grippe en mai 1893. Pneumonie droite suppurée. Endocardite infectieuse.
18	T..., François. ..	61	5 déc. 1893	Alcoolisme. Brightisme. Hypertrophie du cœur, du foie.
19	R..., Hermann...	19	19 sept. 1893	Fièvre typhoïde.
20	T..., Marianne...	75	10 oct. 1893	Rhumatisante. Emphysème et bronchite chroniques. Hypertrophie et dilatation du cœur droit. Anasarque. Goitre comprimant la trachée.
21	R..., Joséphine..	42	23 oct. 1893	Néphrite chronique. Ancienne péricardite. Hypertrophie et ancienne dégénérescence du cœur. Œdème pulmonaire. Pleurésie à droite. Ozène.
22	D..., Pierre.....	74	28 nov. 1893	Agonie. Bronchite chronique... Pneumonie ultime.
23	T..., François...	61	5 déc. 1893	Néphrite chronique mixte. Hypertrophie du foie, du cœur. Hydropisie.
24	B..., Jules.....	50	11 janvier 1894	Anémie pernicieuse progressive. Insuffisance mitrale.
25	P..., Alexandre..	?	14 mai 1894	Asphyxie par submersion.
26	H..., Rosine.....	61	7 juin 1894	En 1887, fièvre typhoïde. En 1890, érysipèle. Alcoolisme. Rhumatisme. Syphilis.
27	K..., Georges....	55	14 juillet 1894	Néphrite interstitielle. Myocardite scléreuse. Hydropsie. Ascite. Goitre.
28	R..., Rose.....	49	29 juillet 1894	Hypertrophie brightique du cœur. Néphrite interstitielle. Urémie. Œdème cérébral. Foyer hémorrhagique ancien et récent.

CICATRISATION CONSTATÉE A L'AUTOPSIE
DIAGNOSTIC ANATOMIQUE donné par l'Institut anatomo-pathologique (Professeur ZAHN)
Carcinome primitif de l'anneau pylorique de l'estomac avec deux ulcérations près de la petite courbure. Dilatation de l'estomac. Métastase dans les ganglions mésentériques et les lobes supérieurs des deux poumons. Atrophie brune du cœur. Emphysème et bronchite chronique. Dégénérescence graisseuse du cœur. Emphysème, œdème pulmonaires. *Foyers caséeux durs entourés de pneumonie interstitielle aux deux lobes supérieurs. Quelques petits groupes isolés de tubercules au lobe inférieur droit.*
Artério-sclérose. Deux foyers de ramollissement jaunes, bord externe de la couche optique gauche. Bronchite chronique purulente aiguë. Emphysème pulmonaire. Broncho-pneumonie purulente, lobe supérieur droit. Pleurésie fibrineuse des sommets. Gastrite chronique. Pneumonie interstitielle et *tuberculose guérie du sommet droit.*
Hépatisation grise du poumon droit. Œdème pulmonaire. Dégénérescence graisseuse du cœur. Endocardite infectieuse végétante au niveau de l'aorte. Cirrhose du foie au début. *Petit foyer tuberculeux enkysté au sommet gauche. Cicatrisation en étoile au fin sommet.*
Néphrite chronique mixte. Hypertrophie du cœur. Bronchite chronique. Emphysème. *Foyers caséeux calcifiés, enkystés aux deux sommets.*
Ulcération des plaques de Peyer. Spléuite, hépatite infectieuse. *Ganglions péribronchiques caséifiés.* Œdème pulmonaire. Pas de tubercules.
Hypertrophie et dilatation du cœur droit. Lipome épicardique (au sommet du cœur gauche). Atrophie rénale. Goitre parenchymateux kystique en partie calcifié avec compression de la trachée. Emphysème et œdème pulmonaires. Bronchite chronique. *Foyer calcifié au sommet droit.*
Néphrite interstitielle chronique. reins très petits. Péricardite hémorrhagique. Hypertrophie du ventricule gauche. Hydrothorax droit. Emphysème et œdème pulmonaires. Atrophie rouge du foie. Ecchymoses de l'intestin grêle. *Foyers tuberculeux guéris aux deux sommets.*
Pneumonie fibrineuse, hépatisation grise du lobe inférieur gauche. Artério-sclérose. Bronchite chronique. Emphysème et œdème pulmonaires. Caverne de la grandeur de l'œuf de poule au sommet droit (pas de tuberculose à l'œil nu) à l'examen microscopique. La caverne est sèche et entourée d'une zone de pneumonie interstitielle. *Tuberculose guérie.*
Néphrite chronique mixte. Hypertrophie et dilatation du cœur. Bronchite chronique. Emphysème et œdème pulmonaire. Stase veineuse, atrophie brune et dégénérescence graisseuse du foie. *Foyers caséeux et calcifiés, enkystés aux sommets des deux poumons.*
Pâleur extrême de tous les tissus. Hypertrophie cardiaque. Très forte dégénérescence graisseuse du myocarde. Pachyméningite hémorrhagique. Œdème et hypostase pulmonaires. *Tuberculose guérie des deux sommets.*
Hypertrophie et dilatation de toutes les cavités cardiaques. Insuffisance mitrale. Dilatation stomacale et gastrite chronique. Œdème pulmonaire. *Foyers tuberculeux cicatrisés aux sommets* avec pleurésie chronique à ces endroits.
Atrophie du cœur. Néphrite chronique interstitielle. Cystite chronique. Péritonite très étendue. Abcès par congestion entre le psoas et le muscle iliaque droit. Carie tuberculeuse (destruction complète) du corps de la dernière vertèbre dorsale. Bronchite chronique. *Petit foyer tuberculeux enkysté au sommet gauche.*
Hypertrophie et dilatation du cœur considérables. Légère tuméfaction trouble du cœur gauche. Thrombose du cœur. Néphrite interstitielle chronique. Infarctus multiples du poumon droit. *Tuberculose guérie des deux sommets.*
Hypertrophie brightique du cœur gauche. Néphrite mixte. Fièvre typhoïde guérie. Œdème de la substance cérébrale. Ancien foyer hémorrhagique à droite (noyau caudé, capsule interne, noyau lenticulaire). Foyer hémorrhagique récent à gauche, de la grandeur d'une pomme, même siège qu'à droite. Ancien foyer hémorrhagique de la grandeur d'une lentille au centre de la couche optique gauche. Pneumonie de droite. Emphysème, œdème, pulmonaires. *Tuberculose guérie au sommet droit.*

N° D'ORDRE	NOM	AGE	DATE DE LA MORT	TUBERCULOSES GUÉRIES — DIAGNOSTIC CLINIQUE
29	T..., Joseph.....	46	29 juillet 1894	Gastrite alcoolique. Gastrectasie et sténose du pylore.
30	L..., Amédée....	70	15 sept. 1895	Artério-sclérose sénile. Méningo-encéphalite chronique diffuse. Hématome récent de la dure-mère. Cystite et néphrite. Rein chirurgical suppuré.
31	D..., Jenny.....	41	14 nov. 1894	Affection du cœur. Arythmie. Rétrécissement mitral. Myocardite-thrombus dans les auricules. Signes d'infiltration tuberculeuse des sommets des poumons. Pas de bacilles de Koch. Dilatation d'estomac.
32	L..., Fançois....	56	15 nov. 1894	Alcoolisme. Délirium tremens. Névrites. Arthrite du poignet. Pleurésie droite. Tuberculose pulmonaire guérie au sommet droit. Emphysème très étendu aux deux poumons. Dégénérescence du cœur. Rétrécissement mitral. Artério-sclérose. Anciennes érosions de l'estomac.
33	B..., Christian...	48	29 nov. 1894	Fièvre typhoïde en 1868. Hémoptysies en 1887. Bronchite chronique. Dilatation bronchique très prononcée, surtout à la base du poumon droit. Pas de bacilles de Koch. Néphrite parenchymateuse subaiguë. Urémie. Œdème pulmonaire.
34	I..., Henri.....	43	18 février 1895	Rhumatisme articulaire aigu : plusieurs atteintes. Péricardite. Pleurésie chronique avec adhérences en particulier au niveau du diaphragme et du péricarde. Œdème cachectique. Gastrite chronique. Dégénérescence du cœur. Tuberculose pulmonaire.
35	G..., Jean-Joseph	70	29 déc. 1895	Variole à l'âge de 10 ans. Goitre. Hémiplégie gauche. Emphysème.
36	H..., Henri-Louis	55	5 février 1895	Alcoolisme, absinthisme. Pachyméningite hémorrhagique. Pneumonie terminale.
37	D..., Guillaume..	53	14 mars 1896	Infection septicémique et pyémique généralisée, gorge, genou gauche, cerveau.
38	P..., Isabelle....	67	18 mars 1896	Hémiplégie gauche. Hémorrhagie cérébrale capsule interne droite. Pneumonie gauche.
39	M..., Marie-Louise	43	8 sept. 1896	Neurasthénie. Mélancolie. Phosphaturie. Entéroptoses. Inanition. Syphilis, suicide.
40	R..., Joseph-Marie	74	2 déc. 1896	Bronchite chronique. Emphysème. Congestion cérébrale. Troubles oculaires. Athéromasie généralisée.

CICATRISATION CONSTATÉE A L'AUTOPSIE

DIAGNOSTIC ANATOMIQUE

donné par l'Institut anatomo-pathologique (Professeur ZAHN)

Hypertrophie et sténose du pylore (squirrhe). Dilatation d'estomac. Péritonite chronique. Atrophie du cœur. Néphrite chronique parenchymateuse légère. Phlébolithe de la rate. Ecchymoses. Léger emphysème pulmonaire. Bronchite. *Petite caverne au sommet gauche cicatrisée.*

Méningite tuberculeuse. Tuberculose vésicale des ganglions péribronchiques, des reins, vésicules séminales. Artério-sclérose. Rétrécissement aortique (calcification des valvules). Hypertrophie et dilatation du cœur. Congestion et œdème pulmonaires avec *cicatrices de foyers tuberculeux guéris.*

Rétrécissement mitral très étroit. Thrombose considérable de l'oreillette gauche. Infarctus des reins anciens. Estomac dilaté; trois cicatrices d'ulcères. *Foyer tuberculeux ancien, sclérosé au sommet gauche.*

Cœur uniformément hypertrophié. Ventricule et oreillette droite dilatés. Ventricule gauche rétréci. Insuffisance mitrale. *Caverne au sommet droit, vide, à parois très épaissies et fibreuses.* Emphysème pulmonaire prononcé à gauche. Œdème pulmonaire droit.

Emphysème et œdème pulmonaires. Néphrite amyloïde. *Tuberculose pulmonaire bi-latérale légère guérie* Pleurésie tuberculeuse purulente enkystée de la base du poumon droit avec perforation dans une bronche, d'où gangrène pulmonaire légère et pneumonie interstitielle circonscrite.

Tuberculose pulmonaire chronique (miliaire) peu prononcée, circonscrite aux sommets avec pneumonie interstitielle, chronique formative. *Cavernes multiples, vides et sèches à droite.* Péricardite. Dilatation et dégénérescence graisseuse du cœur.

Cerveau intact. Forte dilatation du cœur droit. Anévrisme de l'oreillette droite. Néphrite interstitielle chronique légère. Léger œdème sous-arachnoïdien. Bronchite chronique très forte. Foyer de broncho-pneumonie aux bases. Emphysème. *Foyer de tuberculose au sommet du lobe inférieur gauche complètement guéri.*

Hydrocéphalie interne avec ramollissement du septum. Œdème cérébral. Néphrite parenchymateuse au début. Hépatite interstitielle au début. Pneumonie fibrineuse droite au début. (premier stade). Broncho-pneumonie à la base du poumon gauche. *Tuberculose intestinale guérie. Ulcérations cicatrisées. Quelques tubercules caséifiés. Tuberculose pulmonaire guérie, sommet gauche et lobe supérieur droit et partie supérieure du lobe inférieur droit.*

Périchondrite arvténoïde bi latérale purulente continuée le long de la trachée jusqu'à la bifurcation. Néphrite et hépatite parenchymateuse. Arthrite purulente du genou gauche. Infection par streptococcus. Léger œdème sous-arachnoïdien et leptoméningite. *Tuberculose pulmonaire bilatérale guérie. Foyers caséeux enkystés par une forte pneumonie interstitielle arthracosique.*

Hémorrhagie cérébrale assez forte de la capsule interne droite. Pneumonie du lobe inférieur gauche et au début dans le lobe inférieur droit. Pleurésie purulente gauche. Pleurésie adhésive droite. Néphrite mixte. Fort sillon du corset avec calculs biliaires. Péricardite adhé ive. *Tuberculose guérie des deux sommets.*

Néphrite chronique interstitielle. Dilatation de l'estomac. Ancienne pleurésie droite adhésive. *Tuberculose guérie des deux sommets.*

Péricardite fibrineuse commençante. Hypertrophie du cœur. Thrombose de l'auricule droite. Endartérite chronique déformante. Néphrite purulente gauche interstitielle droite. Hydrocèle droit. Adhérences anciennes péritonéales. Pleurésie adhésive gauche, fibrineuse droite. *Tuberculose guérie au sommet des poumons et dans les ganglions péribronchiques.*

N° D'ORDRE	NOM	AGE	DATE DE LA MORT	TUBERCULOSES GUÉRIES — DIAGNOSTIC CLINIQUE
41	S..., Agnès.....	74	15 février 1897	Anciens abcès froids ganglionnaires. Néphrite chronique interstitielle. Gros foie. Sclérose pulmonaire. Bronchite chronique. Rétrécissement et insuffisance mitrale.
42	T..., Georges....	40	12 mars 1897	Broncho-pneumonie double. Foyer ramolli, base gauche. Pas de bacilles de Koch. Adhérences pleurales diaphragmatiques. Goitre.
43	H..., Charles.....	60	24 mars 1897	Pneumonie lobulaire. Gros foyer, sommet droit.
44	W. Octavie.....	19	1er déc. 1897	Gangrène du poumon droit, de la plèvre et des espaces intercostaux. Perforation du poumon. Pyopneumothorax.

CICATRISATION CONSTATÉE A L'AUTOPSIE
DIAGNOSTIC ANATOMIQUE donné par l'Institut anatomo-pathologique (Professeur ZAHN)
Néphrite mixte. Hypertrophie du cœur avec dégénérescence graisseuse. Endartérite chronique déformante. Foie muscade. Pleurésie adhésive gauche. Bronchite chronique droite. Pneumonie catarrhale des deux lobes inférieurs. *Indurations au sommet des deux poumons.*
Broncho-pneumonie double. Pleurésie adhésive des deux lobes supérieurs et à la base du poumon gauche. Pleurésie fibrineuse gauche. Goitre adénomateux et colloïde. Diverticule de Mickel à l'iléon (partie inférieure). *Tuberculose guérie au sommet des deux poumons.*
Pneumonie fibrineuse (hépatisation grise) dans le lobe inférieur droit. Endartérite chronique déformante. Tuméfaction trouble du foie et des reins. Cystite catarrhale. Œdème du poumon gauche. *Anciennes indurations aux sommets des poumons.*
Foyer de gangrène du lobe inférieur du poumon droit en communication avec la cavité pleurale à la suite de perforation. Pyopneumothorax. Atélectase de ce poumon. *Anciennes cicatrices tuberculeuses au sommet.* Gastrite. Splénite. Anciennes cicatrices de la partie terminale de l'intestin grêle.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

HEITLER. — Ueber Heilbarkeit der Lungen schwindzucht und über kombination der tuberculose mit anderen Krankheiten (*Wiener klinik.*, octobre 1880).

HEITLER. — Mittheilung einiger Falle spontan geheilter Lungentuberculose Centralblatt für die gesammte Thérapie, 1892.

SCHLENKER AUS ST-GALLEN. — 1° Ueber die Haüfigkeit tuberculoser veranderungen in menschlichen Leichen. 2° Ueber die Tuberculose als Ursache pleuretischer adhasionen bei anscheinend nicht Tuberculosen.

LEUDET. — Phtisie pulmonaire et bacille tuberculeux (Communication faite à la Société de médecine de Paris, le 27 décembre 1890).

REVILLIOD. — Des conditions de curabilité de la Tuberculose (*Revue méd. de la Suisse romande*, 20 oct. 1893).

Tuberculose et fièvre typhoïde.

BOUDIN. — Nouveaux documents sur la rareté relative de la phtisie et de la fièvre typhoïde dans les localités marécageuses. Appréciation à leur juste valeur des objections présentées contre le principe de l'antagonisme (*Gazette méd. de Paris*, 1843).

BRUNACHE. — Recherches sur la phtisie pulmonaire et la fièvre typhoïde, 1844.

LASCHAN. — Typhus abd. superveniente. Tub. pulm. (*Oesterr. med. Wochschrift. Wien.*, 1844).

MERCIER.— De la fièvre typhoïde dans ses rapports avec la phtisie aiguë, 1855.

THIRIAL. — Antagonisme entre la fièvre typhoïde et les maladies graves en général et spécialement de l'antagonisme entre la fièvre typhoïde et la phtisie pulmonaire (*Union méd.*, 1855).

ZIMMERMANN. — Akute Tub. der Lungen und abd. Typhus (*Memorabilien Heilbr.*, 1860).

LOTTE. — La phtisie et la fièvre typhoïde. Paris, 1865.

L. REVILLIOD. — De l'action de quelques maladies aiguës sur la tuberculisation (Thèse Paris, 1865).

C. PAUL. — De l'antagonisme en pathologie et thérapeutique. Paris, 1866.

BIRSCH HIRSCHFELD. — Ueber miliartuberculose nach Typh. abd. (*arch. d. Heilk.*, 1871.)

FLEUROT. — Influence de la fièvre typh. sur la pht. pulm. Paris, 1872.

BURKART. — Ueber miliartub. und über das verhaltniss der Tub., uberhaupt zum abd. Typhus (*Deutsche archiv. f. klin. med.*, Leipzig, 1873.)

HAAS. — Ileotyphus mit nachfolg. miliartub. (*Prag. med. Woch. schrift*, 1877).

HAYEM. — Fièvre typhoïde et tuberculose (*Union méd.*, 1880.)

SCHUTZ.— Abd. Typh. mit nachfolg. miliartbc (*Prag. med. Woch. schrift*, 1881).

SENATOR.— Ueber ein Fall von acuter miliartub. mit dem ausgepragten Bilde des abd. typ. (*Berl. klin. Wochenschrift*, 1881).

LANDOUZY. — De la fièvre bacillaire prétuberculeuse à forme typhoïde. Typhobacillose (*Gaz. des Hôp.*, 14 janvier 1886 et 6 août 1891).

HEUSCHERT. — Die Beziehungen des Typhus abdominalis zur Tuberculose. Berlin, 1892.

Kelsch. — Tub. pulm. et bacille typhique. Acad. méd., fév. 1892.

Kiener, Sarda et Villard. — Un cas de fièvre typhoïde et de tub. aiguë combinées (*Revue de méd.*, 1893, pag. 852).

Ducazal. — Fièvre typh. et Tub. aiguë (*Rev. gén. de clin. et Thér.*, 1896).

Remlinger et Schneider. — Ubiquité du bacille typhique (*Annales de l Institut Pasteur*, 25 janvier 1897).

Guinon et Meunier. — Tuberculose et fièvre typhoïde associées. Séro-diagnostic (Soc. méd. hôp. Paris, 2 avril 1897).

Potain. — Grippe et fièvre typh. chez un Tub. (*Abeille méd.*, 17 avril 1897).

Chantemesse et Ramond. — Méningite Tub. Séro-diagnostic positif à l'autopsie. Association de f. typh. et de Tub. (Soc. méd. hôp. Paris, 18 juin 1897).

Gaillard. — Tuberculose post-dothiénentérique (*Méd. mod.*, 25 sept. 1897).

Pleurésies — Hydro-pyo-pneumothorax et Tuberculose

Hérard. — De l'influence favorable de l'hydro-pneumothorax sur la marche de la Tuberculose pulmonaire (Congrès d'Alger, 1881).

Rouanet. — Recherches sur la guérison du pneumothorax chez les phtisiques (Thèse Paris, 1883).

Toussaint. — Influence du pneumothorax sur la marche de la Tub. pulm. (Thèse Paris, 1886).

Greiner. — Contribution à l'étude du pneumothorax Tub. et de son traitement (Thèse Paris. 1891).

Debove et J. Renaut. — De la présence de la Tuberculine dans le liquide des épanchements pleurétiques (Soc. méd. hôp. Paris, 14 juillet 1891).

Merklen, Richardière, Netter, Rendu, Labbé. — Soc. méd. hôp. Paris, 1891.

Gaillard. — 1° Les pleurésies providentielles (*Sem. méd.*, 1897) ; 2° Hydro-pneumothorax tub. Guérison spontanée. Symphyse pleurale. 17 déc. 1897.

Troisier. — Hydro-pneumothorax tub. traité par la thoracentèse et guéri au bout de deux mois (Soc. méd. hôp. Paris, 11 juin 1897). Récidive deux mois après. Mort 17 déc. 1897.

Bernard. — Faut-il admettre un pneumothorax favorable (*Méd. mod.*, 17 juillet 1897) ?

Beclère. — Un cas d'empyème pulsatile Tub. guéri après une seule ponction 25 mai 1894. Nouvelle présentation du même malade 28 juillet 1897 (Soc. méd. hôp. Paris).

A. Frankel. — Empyème tuberculeux guéri par le siphon Bulau (*Sem. méd.*, 1891, pag. 114).

Clarac. — Sur l'antagonisme de la Tuberculose et du rhumatisme articulaire aigu. (Thèse Paris, 1893.)

Felici. — Des rapports de la Chlorose avec la Tuberculose (Thèse Paris, 1888).

Bauquel. — Contribution à l'étude de la Tuberculose pulmonaire chez les alcoolisés (Thèse Nancy, 1887).

Dejean de la Batie. — La Phtisie des alcooliques (Thèse Paris, 1890).

Petit L.-H. — Sur les longues trêves de la tub. pulm. et sur le réveil de celle-ci sous l'influence de la grippe (*Bull. Acad. de Méd. Belgique*, XI, pag. 578.

Chrétien. — De l'influence réciproque des états morbides et en particulier de la syphilis et de la tuberculose (*Sem. méd.*, 2 mars 1898).

Rapport de M. P. VERGELY, Professeur à la Faculté de Médecine de Bordeaux

LES FORMES CLINIQUES

DE LA

TUBERCULOSE PULMONAIRE

GÉNÉRALITÉS. — CLASSIFICATION DES TUBERCULOSES PULMONAIRES

Quand on soulève aujourd'hui la question de la tuberculose, on songe involontairement à la thérapeutique de cette maladie, qui suscite depuis quelques années de si nombreuses, de si actives recherches ; la découverte de cette tuberculine si ardemment souhaitée, puisqu'elle doit exonérer l'humanité du lourd tribut qu'elle paie chaque année à la mort, n'est pas encore un fait accompli.

En attendant que le merveilleux agent soit découvert, votre Congrès a pensé que l'étude des formes cliniques de la tuberculose pulmonaire, c'est-à-dire des modalités si diverses que présente le terrible mal, soit qu'il pénètre par la voie sanguine, par la voie lymphatique ou par la voie aérienne, servirait utilement la fin pour laquelle la médecine a été créée : la guérison du malade.

Sous son apparente simplicité, la question n'est pas sans présenter quelques difficultés. Que doit-on entendre par la forme clinique d'une maladie ? Un des aspects sous lesquels se montrent, chez un malade, les manifestations symptomatiques d'un état morbide. Tableau essentiellement changeant quand on songe aux manières d'être si nombreuses de l'organisme humain ; aux modalités si diverses que lui impriment l'âge, le sexe, la constitution, les milieux et les conditions spéciales de santé où il est placé, ses antécédents pathologiques sous forme de maladies antérieures ou de dispositions

morbides héréditaires. On comprend aisément la diversité des aspects qu'un même agent actionnant des personnalités différentes peut produire.

N'en a-t-on pas la preuve dans un ordre plus restreint ; celui de l'Aspergillus Niger présentant une germination différente suivant qu'on diminue ou qu'on augmente un des éléments du milieu de culture, qu'on élève ou qu'on abaisse le température, etc.

Les mémorables expériences de Raulin sur cet algue font toucher du doigt l'importance du milieu, du terrain pour un organisme simple, et permettent d'en faire l'analyse.

Mais combien dans un milieu de culture plus complexe, comme l'organisme humain encore si mal connu, les variations seront plus complexes et les causes plus difficiles à analyser.

Aussi voyons-nous le même microbe végéter ici avec une telle activité qu'il aura détruit en quelques jours des organes essentiels à la vie, infecté un organisme tout entier, et là rester latent, ignoré jusqu'à la mort du sujet qui aura succombé à une maladie autre que la tuberculose, sans que nous puissions déterminer les causes de ces variations.

Comment ne pas être tenté, après, de dire : le microbe n'est rien, le terrain est tout. Cette expression, aujourd'hui si en faveur et qui répond en effet à une réalité, n'est encore, malgré les recherches des biologistes [1] qu'un terme vague dont on ne peut donner l'exacte définition. On sait en agriculture ce que c'est qu'un terrain, on connaît sa composition, et on peut affirmer à l'avance que, s'il manque de tel ou tel élément chimique, telle ou telle plante n'y végétera pas ou s'y développera mal. L'analyse de la composition de la terre et de la composition du végétal permettra d'établir un rapport qui donnera d'avance le résultat. Malheureusement, nous n'en sommes pas encore arrivés à ce degré de connaissances précises pour le terrain humain. Pourquoi celui-ci se laisse-t-il envahir par les mauvais parasites et pourquoi celui-là ne leur permet-il pas de se développer? Ne voit-on pas tous les jours des sujets indemnes de toute hérédité directe ou indirecte, offrant les attributions d'une bonne constitution, devenir la proie d'une tuberculose pulmonaire à laquelle va échapper un autre individu frêle, délicat, offrant les apparences si souvent décrites des prédestinés de la tuberculose? Que de sujets parmi ceux-là condamnés par des gens experts dans la connaissance des terrains humains, ont démontré par leur longue vie la fausseté des prophéties funestes dont ils étaient l'objet !

[1] Riche-Charrin ; *Hérédité et tuberculose*. Société de Biologie, avril 1897.

Cette connaissance du terrain nous eût facilité la découverte des causes qui amènent la germination des bacilles de Koch. Quelques médecins ont cru cependant que cette notion était assez nette pour créer des phtisies sur terrains arthritiques, sur terrain scrofuleux. Sans nier qu'il y ait des phtisies qui chez les arthritiques ou les scrofuleux revêtent une allure, une physionomie particulières, il n'en est pas moins vrai qu'elles n'ont pas de caractères tranchés, décisifs et qu'il s'en faut que l'arthritisme et la scrofule soient à l'abri des autres formes de la phtisie ; on en pourrait dire autant de la phtisie héréditaire ; une classification basée sur la connaissance du terrain ne fournirait pas d'autres formes.

Le mode de pénétration du bacille dans le poumon, malgré tout ce que nous a appris l'expérimentation à ce sujet, ne peut nous donner une classification qui embrasse toutes les formes cliniques de la phtisie pulmonaire. Il est, en effet, à peu près admis sans conteste que la tuberculose miliaire aiguë est d'origine hématogène, quelquefois lymphatique, que les formes bronchopneumoniques ont une origine aérienne ou lymphatique ; néanmoins, il faut compter avec la résistance du sujet ou une autre condition qui arrêtera la diffusion du bacille, à des associations microbiennes qui feront de la forme hématogène une forme broncho-pulmonaire Il en résulte qu'à une forme anatomique bien nette, bien précise au début, succède une forme mixte causée par la diffusion du bacille et, comme expression clinique, une forme symptomatique bâtarde.

Est-ce à la marche de la tuberculose pulmonaire que nous pourrons emprunter les termes d'une classification logique, uniforme ? Mais la marche de cette tuberculose est soumise à trop de fluctuations, à trop d'incertitudes pour atteindre le but.

Si elle affecte la plupart du temps deux allures bien différentes : l'une rapide, l'autre lente, on trouve cependant des types intermédiaires qui tiennent de l'une et de l'autre. Ne voit-on pas constamment des tuberculoses pulmonaires qui ont débuté d'une façon aiguë prendre une marche plus modérée et passer à l'état chronique, ou tout au contraire, après une marche lente et progressive, brûler les dernières étapes, suivant la pittoresque expression de Grancher, et entraîner la mort en quelques jours.

Donc, la tuberculose pulmonaire ne marque pas dès son apparition le temps qu'elle mettra à évoluer, et on ne peut qu'émettre à cet égard des conjectures qui seront quelquefois démenties ultérieurement.

Ces remarques nous amènent à cette conclusion :

Qu'une classification des formes cliniques de la tuberculose pul-

monaire reposant sur des bases logiques et empruntant ses désinences uniquement à la pathologie générale, à l'anatomie pathologique, à sa marche, n'est guère facile à justifier.

Aussi les dénominations des formes cliniques ont-elles été prises dans ces diverses branches de la médecine. Dans les différentes classifications que nous avons parcourues, quelques types ont été acceptés presque par tous, nosographes ou cliniciens, et semblent mis hors de cause, d'autres reçoivent des dénominations différentes.

Quelques auteurs ayant étudié, scruté plus particulièrement quelques faits, leur ont trouvé des caractères assez saillants, assez différenciés pour en faire des espèces particulières qui n'ont pas été acceptées par d'autres médecins ne voyant pas les choses de la même façon.

S'il fallait mettre dans une classification les formes particulières propres à chacun de ceux qui ont établi une classification, on se trouverait en présence de variétés si nombreuses qu'elles dépasseraient celles qui ont été proposées par Morton.

Il y a là évidemment un abus qu'il faut éviter dans l'intérêt de la clarté, de la précision du sujet.

Ainsi, pour n'en citer qu'un exemple : Quelques médecins frappés par l'importance de certains symptômes, qui, du début à la terminaison jouent un rôle prépondérant comme l'hémoptysie, ont créé une forme hémoptoïque. Eriger une forme symptomatique à l'état de forme clinique serait multiplier les formes sans utilité. L'hémoptysie est la compagne presque inséparable de toutes les manifestations de la tuberculose pulmonaire. « C'est une simple manière hémoptoïque du bacille, comme l'a dit Sée [1] ».

Une forme clinique, il nous semble, comprend un ensemble de signes, un début, une marche, des localisations anatomiques primitives, qui lui donnent une physionomie propre qui permet de la différencier nettement d'une autre.

Les considérations qui précèdent n'ont d'autre but que de plaider les circonstances atténuantes pour les nombreuses imperfections de la classification suivante :

[1] Germain Sée ; *De la phtisie bacillaire du poumon*, pag. 157.

TUBERCULOSE PULMONAIRE AIGUE	Forme généralisée	Infection tuberculeuse.
		Granulie.
	Forme abdominale	Forme de fièvre typhoïde, d'embarras gastro-intestinaux.
		Typho-bacillose.
	Forme thoracique	Suffocante, asphyxique, à formes de bronchites, bronchite capillaire, broncho-pneumonie.
		Pleurétique.
		Pneumonie caséeuse.
TUBERCULOSE PULMONAIRE SUBAIGUE		Phtisie galopante.
TUBERCULOSE PULMONAIRE CHRONIQUE	Formes larvées	Phtisie commune, normale ulcéreuse, chlorotique, chloro-anémique, gastro-intestinale, phtisies bronchiques, pseudo-asthmatiques, pleurétiques, laryngées, génito-urinaires, pseudo-addissonnienne, ostéo-articulaires, ganglionnaires, nerveuses, fébriles.
	Forme latente	
	Formes secondaires	aux tuberculoses locales, à la syphilis, au diabète, à la grippe, aux néphrites, à l'alcoolisme, à la grossesse, à la lactation, aux pneumokonioses, aux lésions pulmonaires diverses, arthritisme, scrofule.
	Formes associées	à divers microbes : streptocoque, staphylocoques, etc., champignons.
		Pseudo-tuberculoses.

PHTISIE FIBREUSE. — PHTISIE PULMONAIRE INFANTILE. PHTISIE PULMONAIRE SÉNILE[1]

Pour parcourir ce vaste cadre nous serons obligés d'indiquer simplement quelques formes, en insistant sur celles qui nous ont paru présenter plus d'intérêt.

Tuberculoses pulmonaires aigues.

1° *Infection tuberculeuse aiguë.*

C'est la voie sanguine ou la voie lymphatique qui est particulièrement suivie par le bacille de Koch, quand il produit une infection à marche très aiguë. Il se fait une sorte de bacilhémie quoiqu'il soit rare et difficile de déceler des bacilles Koch dans le sang [2]. Cette généralisation rapide du bacille tuberculeux, dont la multiplication et la germination des spores cryptogamiques nous fournissent le tableau, donne nettement à ces formes aiguës de la tuberculose un caractère infectieux qui a frappé tous les observateurs (Fournet, Empis, Bouchard, Grancher, Dreyfus-Brisac, Strauss, etc.), qui établit entre les processus aigus et les processus chroniques une barrière, une séparation des plus accusées.

Que l'organisme soit envahi secondairement par des foyers existant primitivement dans les poumons, dans les ganglions ou ailleurs, comme l'affirment von Buhl et Sismmonds [3] ou qu'il soit frappé en

[1] Laennec ; *Traité de l'auscultation médiate*, 1826, 2e édition pag. 630.
Empis ; *De la Granulie*, 1865, pag. 170.
Germain Sée ; *De la phtisie bacillaire*, 1884, pag. 144.
Grancher et Hutinel ; *Dict. encycl.*, art. *Phtisie*, pag. 696.
Marfan ; *Traité de Médecine Charcot-Bouchard*, tom. IV, pag. 736.
Dreyfus-Brisac et Bruhl ; *Phtisie aigüe* (*Bull. méd. Ch. Debove*, pag. 17).
Picque ; *Des formes de la phtisie pulmonaire*, A. F. Picque, édit., G. Carré, Paris, 1896.
Les traités classiques de Jaccoud, Niemeyer Grisolle, Dieulafoy, Laveran et Teissier, Eichorst, etc.

[2] Charles Ettlinger ; *Passage des microbes dans le sang*. Thèse de Paris, 1893.

[3] Eichorst ; *Traité de pathologie interne*, tom. IV, pag. 573.
Von Buhl n'a pas rencontré de foyers antérieurs 10 fois sur 300 cas dits primitifs.

pleine santé apparente, ce qui domine la scène, «c'est la note infectieuse locale ou générale, si bien que le malade ne succombe pas aux progrès de l'hecticité comme dans la phtisie vulgaire, mais aux suites de la toxémie primitive, soit d'une invasion massive ou généralisée du parenchyme pulmonaire par le micro-organisme pathogène» (Dreyfus-Brisac et Brühl, *loc. cit.*, pag. 5).

On s'explique facilement la multiplicité, la variété des réactions symptomatiques qui résultent de l'invasion microbienne frappant à la fois toutes les séreuses, tous les viscères, à moins cependant que la décharge infectieuse ne s'opère sur le seul appareil pulmonaire.

Les signes que présentent ces malades atteints d'infection tuberculeuse généralisée au début du mal se groupent de la façon suivante : 1° Fièvre ; 2° Troubles neuro-musculaires ; 3° Troubles digestifs; 4° Troubles du côté de la circulation du sang et des organes hématopoiétiques.

La fièvre a une forme variable, elle atteint rapidement son acmé, 39° et 40°, avec de fortes chutes matinales ou avec des rémissions, à moins qu'elle n'affecte des allures pseudo-intermittentes.

Le malade est accablé, irritable, son sommeil est coupé par des rêves pénibles ou terrifiants, précédés ou suivis de légers délires.

La lourdeur de tête, les épistaxis, les troubles digestifs, depuis l'inappétence absolue jusqu'aux vomissements, à la diarrhée, la rapidité du pouls, les troubles de la circulation périphérique (cyanose des lèvres et des doigts), la tendance à l'asphyxie, quelquefois des taches purpuriques, le gonflement de la rate, la dyspnée, parfois des râles fins sous-crépitants disséminés dans toute l'étendue de la poitrine ou localisés sous les clavicules ou dans les fosses sous-épineuses, placent le médecin en face d'un tableau que peuvent revendiquer un grand nombre de septicémies.

En onze jours (Collin), en six jours (West), en trois jours (Dieulafoy), cet état peut aboutir à une asphyxie mortelle ; le plus souvent il se prolonge, alors une accalmie, une rémission se produisent, puis, le mal reprend plus acharné en plongeant le malade dans une émaciation profonde qui, avec les allures de la fièvre, la dyspnée, des foyers de râles dans les poumons, des hémoptysies, de la toux, une expectoration séro-muqueuse renfermant rarement des bacilles, ne laisse place à aucun doute, à aucune espérance.

2° *Forme abdominale. Typho-bacillose.*

En dehors des cas où se fait cette évolution septicémique de la bacillose, où tout est frappé à la fois, séreuses, viscères, organes, on voit celle-ci affecter le plus souvent des allures cliniques d'une

maladie gastro-intestinale infectieuse qui justifie les différents noms qui lui ont été donnés : granulie proprement dite, typho-bacillose, forme latente de Leudet, forme gastrique de Waller et d'Empis, forme à type saisonnière de Mairet, forme d'embarras gastrique ou de fièvre synoque d'Hanot, tuberculose infectieuse à forme atténuée de Grancher et d'Hutinel, tuberculose miliaire aiguë à forme atténuée de Dreyfus-Brisac et Brühl.

En somme, c'est à la fièvre typhoïde ou à ses innombrables formes larvées et frustes que ressemble cette forme abdominale de la tuberculose généralisée.

La confusion avec la dothiénentérie est si facile qu'on marque dans le diagnostic différentiel qu'on a établi des deux maladies, minutieusement les similitudes et les dissemblances qu'elles offrent l'une par rapport à l'autre.

On dit que chez les typhiques : les troubles digestifs, la fièvre, les bourdonnements d'oreilles, les vertiges, les épistaxis, la prostration, sont des symptômes plus habituellement constatés que dans la tuberculose généralisée, mais dans cette dernière infection : la dyspnée, les accès de suffocation, l'amaigrissement rapide, y sont beaucoup plus ordinaires.

Le tuberculeux a moins de stupeur que le typhique, les troubles nerveux, l'ataxie, sont moins accusés, mais il éprouve des douleurs dans les masses musculaires de la nuque, une hyperesthésie cutanée, une céphalée intense, qui sont moins accentuées sinon rares dans la fièvre typhoïde.

Les phénomènes thoraciques typhiques occupent la base des deux poumons ou la partie moyenne, ils ne se montrent guère en foyers ; les phénomènes thoraciques tuberculeux occupent surtout les sommets et y constituent des foyers.

La plupart du temps, les symptômes abdominaux sont différents : La diarrhée, le gonflement de la rate et du foie, les taches rosées lenticulaires, sont des signes beaucoup plus fréquents [1] dans l'infection par le bacille d'Eberth.

Le tracé thermique de la typho-bacillose est bien différent du tracé thermique de la fièvre typhoïde. Il ne s'élève pas si haut, il n'est pas régulier, il affecte dès le début de grandes oscillations comme dans le stade amphibole de la dothiénentérie ; dans celle-ci le type inverse de Brünniche, fréquent dans la tuberculose, y est rare.

Néanmoins, il faut reconnaître que l'une et l'autre maladie peuvent

[1] Empis, Jaccoud ; *Path. int.*, tom. II, 1871, pag. 99, ont vu des taches rosées dans la tuberculose.

évoluer sans notable élévation de la température. Celle-ci est sensiblement la même le matin et le soir, et la plus minutieuse comparaison laisse le diagnostic si incertain et si flottant, qu'il ne peut être fait que sur la table de l'amphithéâtre.

J'ai vu mon illustre maître Trousseau diagnostiquer la fièvre typhoïde à forme thoracique quand ses élèves, des agrégés connus par leurs travaux, et qui suivaient son service, n'hésitaient pas à reconnaître une granulie. Trousseau, sans contester le diagnostic de granulie, s'appuyant sur l'évolution de la maladie, l'appréciation des symptômes, maintint son diagnostic. La malade mourut, l'autopsie confirma le diagnostic du maître.

Dans une autre circonstance, un de mes amis, médecin distingué qui avait suivi les moindres péripéties de la maladie de son fils, lequel, après une période traînante de quinze jours, fut pris de symptômes typhiques, s'appuyant sur l'irrégularité du tracé thermique, sur l'absence de taches rosées lenticulaires, la légèreté des phénomènes abdominaux, sur un foyer de râles sous-crépitants fins sous la clavicule gauche, sur le peu de stupeur, sur l'amaigrissement considérable de ce garçonnet, crut qu'il était atteint de tuberculose aiguë. Je ne partageai pas son opinion un peu pour le rassurer, un peu par impression, mais sans pouvoir fournir d'arguments sérieux pour infirmer son diagnostic ; heureusement que l'événement me donna raison et que l'enfant guérit. Après une longue durée de la fièvre, les symptômes prirent réellement les allures de la dothiénentérie, le doute ne fut plus possible.

Quel médecin ne s'est pas trouvé réuni avec d'autres confrères près de semblables malades, sans que l'accord puisse se faire sur le véritable diagnostic, les uns opinant pour la tuberculose, les autres pour la fièvre typhoïde.

A bout d'argument, le masque si différent de l'un et de l'autre malade peut nous incliner vers un diagnostic plutôt que vers un autre. Le typhique couché sur le dos offre le tableau d'une stupeur, d'une adynamie, d'une inconscience que n'a pas ordinairement le faciès du tuberculeux, qui exprime la douleur, dont les traits sont contractés, les yeux brillants, les pommettes colorées, qui répond aux questions avec impatience et netteté. Il peut avoir aussi les pupilles inégales et un léger prolapsus de la paupière.

Quelle déchéance et quelle fonte de tous les tissus chez les tuberculeux avec une peau intacte et sans eschare ! Un pareil amaigrissement ne se voit chez les typhiques qu'à la fin de la maladie, et souvent il présente une eschare soit aux coudes, soit au trochanter, soit au sacrum.

Un signe précieux destiné à mettre fin à ces incertitudes nous a été dernièrement révélé par M. Widal : c'est le sérodiagnostic : propriété qu'a le sérum du sang d'un typhique de déterminer l'agglutinement des bacilles contenus dans une culture de bacille d'Eberth.

Cependant, il existe des observations où cette précieuse indication n'aurait donné que des résultats bien tardifs. M. Achard, à la séance du 9 avril 1897 [1], a communiqué deux observations intéressantes de séro-réaction de Widal : dans la première, la fièvre typhoïde méconnue fut décelée tardivement par l'épreuve du sérum ; dans l'autre, la réaction agglutinante a manqué à la période d'état d'une dothiénentérie et ne s'est manifestée que pendant la convalescence.

Avant la communication d'Achard, Thoinot et Cavaise avaient observé un cas de fièvre typhoïde légère, typique, suivie d'une double rechute avec séro-diagnostic négatif dans la première attaque, positif dans les deux suivantes et dans la convalescence définitive. Brener avait signalé un cas analogue. Widal a cité lui-même un cas de séro-diagnostic négatif au dixième jour, positif au vingt-huitième sans avoir été recherché dans l'intervalle ; Kolje un cas de séro-diagnostic positif au dix-septième, un autre positif seulement au dix-huitième ; Stern, un cas positif deux jours après la deuxième semaine ; Pick, un cas n'apparaissant qu'au dix-septième jour. Dans un cas d'Achard et Bensaude, un malade fut considéré comme atteint de granulie en l'absence de réaction le dix-huitième jour, mais, le trente-neuvième jour, une hémorrhagie intestinale étant survenue, l'idée d'une fièvre typhoïde s'imposa de nouveau et le sang donna cette fois la réaction agglutinante.

Ces faits et bien d'autres qui sont cités dans le travail de M. Castaigne [2], auquel nous les empruntons, montrent que ce moyen diagnostic peut manquer. Bien plus, le séro-diagnostic peut se produire, on écarte le diagnostic de tuberculose miliaire et le malade succombe. L'autopsie démontre la concomittance d'une tuberculose miliaire et d'une dothiénentérie, comme dans le fait communiqué par M. Meunier en son nom et à celui de M. Guinon, où un malade, après avoir offert les signes d'une tuberculose pulmonaire aiguë, présenta des taches rosées lenticulaires et une courbe thermique

[1] Compte rendu de la Société médicale des Hôpitaux, 1897, pag. 137. *Semaine médicale.*

[2] *Sur un cas de pneumo-typhoïde avec séro-réaction retardée diagnostiquée par la ponction exploratrice du poumon et de la rate* (*Gaz. hebd. Méd. et Chirurg.*, pag. 649, année 1897).

qui revêtit les caractères de celle de la fièvre typhoïde. Le séro-diagnostic, pratiqué à diverses reprises, fournit chaque fois un résultat positif[1]. L'autopsie démontra une tuberculose miliaire aiguë coïncidant avec des ulcérations intestinales. Un cas semblable a été communiqué par M. Charrin.

Ils démontrent que, quelle que soit la valeur du séro-diagnostic de Widal, il ne doit pas, au milieu de la confusion des symptômes qu'entraînent ces deux processus infectieux : tuberculose et fièvre typhoïde marchant ensemble, empêcher de rechercher si quelques symptômes ne sont pas étrangers au bacille typhique et ne relèvent pas d'un autre bacille.

3° *Forme thoracique tuberculeuse aiguë. — Forme suffocante, asphyxique.*

A côté de cette infection bacillaire à forme typhique, on peut ranger la tuberculose aiguë à forme suffocante, *forme asphyxique d'Andral, asphyxie tuberculeuse aiguë de Graves.*

Elle présente les plus grandes difficultés de diagnostic :

Quand elle débute comme une affection saisonnière, d'une façon épidémique, chez de jeunes hommes qui n'étaient pas soupçonnés et que rien ne pouvait faire soupçonner de tuberculose; si la température n'est pas fébrile, s'il y a peu de toux, pas de modifications à la percussion de la poitrine, quelques râles ronflants disséminés çà et là dans les deux poumons, on est porté à diagnostiquer un accès d'asthme aigu, une bronchite capillaire, une dilatation aiguë du cœur droit avec asystolie etc.; mais l'asthme a des rémissions, la bronchite capillaire, avant la période de paralysie pulmonaire, a été précédée des signes d'une bronchite, la dilatation aiguë du cœur survient chez des sujets atteints antérieurement d'une affection cardiaque; de plus, ce n'est pas cette épouvantable dyspnée avec orthopnée et accès de suffocation qui mènent bien vite le malade à la mort par la cyanose, par l'asphyxie dans une période qui ne dépasse pas vingt à trente jours.

Nous l'avons vu débuter brusquement chez un homme de trente ans qui avait pris son mal à un vieux tuberculeux chronique à côté duquel il travaillait. Une hémoptysie, deux ans auparavant, avait donné l'éveil sur la probabilité d'une lésion pulmonaire, le malade s'était rétabli et n'offrait plus aucun signe de lésion pulmonaire, quand il fut atteint de cette granulie aiguë qui l'emporta en vingt-

[1] Société méd. des Hôpitaux, 2 avril 1897.

cinq jours au milieu de la plus épouvantable dyspnée sans que rien pût en atténuer l'intensité et en modérer la cruelle ténacité.

La forme asphyxique est si prompte, l'infiltration miliaire est aussitôt si complète que des réactions de voisinage n'ont pas eu le temps de se produire. Il n'en est pas de même quand l'éruption granuleuse, plus massive dans sa distribution, a pu déterminer des lésions péri-tuberculeuses ; îlots hyperhémiques, phlegmasie des grosses bronches, bronchite capillaire, foyers de broncho-pneumonie.

4° *Formes bronchitiques, broncho-pneumoniques.*

On est alors en présence de ces tuberculoses aiguës désignées par Dreyfus-Brisac et Bruhl (Loc. pag. 56) sous le nom de tuberculose pulmonaire aiguë — *forme catarrhale de Leudet et Empis*, — renfermant les types de tuberculose spléno-pneumonique, broncho-pneumonique, bronchite capillaire et pleurésie aiguë.

Le début des formes bronchitiques broncho-pneumoniques est des plus insidieux ; un mauvais état préalable du sujet a préparé le développement du bacille : Surmenage physique et moral, préparations d'examens, de concours, ambitions déçues, sport exagéré, efforts au-delà des forces qu'il est si fréquent d'observer à notre époque, sont bien souvent la cause de la germination du bacille de Koch. L'alcoolisme, la convalescence des maladies infectieuses, la rougeole, la coqueluche, la fièvre typhoïde, la grippe, les états cachectiques, la misère physiologique, peuvent revendiquer un grand nombre de ces formes bronchitiques ?

C'est dans l'état de faiblesse, de défaut de résistance où ces maladies ont placé le sujet, que le mal survient ; c'est une bronchite primitive qui ne guérit pas, c'est un *rhume* qu'on attribue à un léger refroidissement ; la fièvre qui avait disparu se rallume, elle augmente peu à peu avec des redoublements vespéraux, l'appétit est à peu près nul, la toux est fréquente, sèche ou accompagnée de quelques crachats striés de sang, des points douloureux se montrent dans les diverses parties du thorax et l'oppression s'est sensiblement accrue ; les forces ont décliné, l'amaigrissement fait des progrès.

La percussion de la poitrine donne à ce moment des résultats très divers : là, de la matité ; ici, une sonorité exagérée ; à l'auscultation : murmure respiratoire affaibli, expiration rude et saccadée, râles sibilants, crépitations fines par bouffées, comme les râles sous-crépitants mobiles fugaces, souvent unilatéraux (Lasègue), mais s'entendant fréquemment aussi des deux côtés de la poitrine.

L'oppression devient plus intense à mesure que les bronchioles

sont prises et qu'on assiste au développement d'une bronchite capillaire. Il est très difficile, chez les enfants, de reconnaître si on a affaire à une broncho-pneumonie banale ou à une broncho-pneumonie tuberculeuse, tellement la similitude des signes est grande.

Cette broncho-pneumonie érysipélateuse qui parcourt les deux poumons avec râles sous-crépitants, souffle, retentissement bronchoœgophonique de la voix comme dans la pleuro-pneumonie, est bien faite pour donner le change.

Mais, dans la tuberculose, quelle émaciation rapide, quelle perte de forces, quels troubles nerveux : hallucinations, sub-délirium, bien autrement intenses que dans la maladie catarrhale simple.

Chez les vieillards, on assiste à des accidents asystoliques, aux dilatations du cœur droit, cyanose, qui pourraient faire croire à une *affection cardiaque ;* cependant l'examen des poumons, l'examen bactériologique, détournent de l'erreur qu'on allait commettre ; ou bien, surviennent de la fièvre, des crachats sanguinolents, des hémoptysies, qui dissipent les hésitations. La fièvre, la dénutrition, l'asphyxie, amènent la fin, ou c'est une abondante hémoptysie ou une poussée de tubercules vers les méninges et le péricarde, à moins que, trop rare terminaison, le mal ne passe à l'état chronique ou s'atténue graduellement comme dans l'observation citée par Laennec (*Loc. cit.*), pag. 630, tom. II, éd. 1826).

5° *Forme pleurale.*

Sous la rubrique de *tuberculose aiguë à forme pleurale*, il faut ranger toutes les modalités cliniques de la granulie où la note pleurale domine » (Dreyfus-Brisac et Bruhl. Phtisie aiguë. pag. 65).

Il est certain qu'on a multiplié outre mesure les types, qu'en réalité la forme pleurale pure est rare et que c'est, le plus souvent, une forme pleuro-pulmonaire dans laquelle les phénomènes pleuraux masquent plus ou moins bien les phénomènes pulmonaires. Quant à la forme pleuro-péritonéale décrite par Fernet[1] et Boulland[2], tantôt les phénomènes péritonéaux sont à peine indiqués, tantôt au contraire la maladie évolue comme certaines formes de péritonites.

Il existe, sans aucun doute, un grand nombre de formes atténuées de la pleurésie tuberculeuse aiguë. Depuis que Kelsch et Vaillard ont démontré la fréquence (8 sur 18 cas) de la pleurésie tuberculeuse chez des malades qu'on croyait atteints de pleurésie *a frigore*,

[1] Société médicale des Hôpitaux, 8 février 1884.

[2] Boulland ; Thèse de Paris, 1887.

tout le monde a accepté cette démonstration, et on s'est efforcé même de prouver que cette fréquence était plus grande, en inoculant dans le péritoine du cobaye non seulement la sérosité, mais le caillot fibrineux des épanchements. C'est ainsi que MM. Gombaut et Chauffard ont pu déterminer 10 fois sur 23 la tuberculose expérimentale. Netter [1], sur 41 pleurésies séro-fibrineuses, a obtenu 15 résultats positifs. En somme, il estime à 70 % la proportion des tuberculeux parmi les pleurétiques. Par l'injection de Koch [2], comme cela s'est pratiqué en Allemagne, on a vu que sur 15 pleurétiques, 13 fois la réaction s'est produite, soit 87 fois %. Aussi Landouzy, Lion pensent que la tuberculose peut être incriminée dans les épanchements pleuraux, dans les pleurésies au moins 90 fois %.

Sur ce nombre, beaucoup de pleurésies s'éteignent sur place, sauf plus tard à se réveiller de leurs cendres, à provoquer une infection pulmonaire aiguë qui ne vient que trop prouver la nature de l'ancien accident pleural.

La marche de ces pleurésies peut être absolument celle des pleurésies rhumatismales : Point de côté, fièvre, toux sèche, oppression, attaque franche suivie bientôt des signes de l'épanchement.

Les formes insidieuses et latentes sont beaucoup plus ordinaires. La pleurésie est une trouvaille d'examen chez un malade qui a du malaise, de la céphalalgie, de l'inappétence, le pouls fréquent, un peu de fièvre et souvent ni dyspnée ni toux. On peut aussi être amené à explorer la poitrine pour des douleurs dans les hypochondres sous le diaphragme, car quelquefois des pleurésies débutent entre la portion supérieure du diaphragme et la partie inférieure du poumon, et la découverte en est difficile, délicate.

L'épanchement peut être à peu près nul, un exsudat couvre la plèvre et cause des frottements.

Un épanchement très modéré ou abondant, bilatéral, peut également succéder à la tuberculose pleurale. La bilatéralité, les alternatives de disparition et de reproduction, sont des signes importants qui acquièrent plus de valeur, si dans le sommet des poumons on trouve une exagération de la sonorité à la percussion, une exagération des vibrations thoraciques et une diminution du murmure respiratoire (schéma de Grancher), si l'état général est mauvais, l'amaigrissement rapide.

La nature de l'épanchement est variable : séreux, séro-fibrineux hématique, séro-purulent, mais le coagulum fibrineux est tardif et

[1] Société médicale des Hôpitaux, 8 février 1884.

[2] *Annales de Médecine*, pag. 362.

peu volumineux, bien moindre que celui de la pleurésie rhumatismale [1].

L'épanchement disparaît par la ponction ou spontanément ; après quelques jours, le malade maigrit, tousse, la fièvre reparaît, et on constate une lésion dans un des sommets.

Entre la disparition de l'épanchement et l'apparition des accidents pulmonaires, la transition peut être insensible. La phtisie pleurale se transforme en phtisie à type bronchique ou broncho-pulmonaire [2].

La rapidité de la marche de ces déterminations pulmonaires est liée à la disparition de l'épanchement qui semblait, par l'anémie de compression qu'elle produisait, arrêter la diffusion du bacille.

Il y a des formes pleurales bien étudiées par Empis, qui marchent avec les allures infectieuses de la granulie aiguë. Phénomènes généraux : fièvre, amaigrissement, adynamie progressive ou une généralisation granulique, ou bien le mal s'est localisé, circonscrit, sa marche est plus lente, la forme devient subaiguë, chronique, et quelquefois s'immobilise.

Quelle variété, quels caprices n'observe-t-on pas dans ces formes pleurales !

Le diagnostic de la pathogénie d'une pleurésie reste toujours un problème difficile à résoudre, car la clinique ne peut fournir que des présomptions. L'analyse bactériologique du liquide est souvent muette, et l'inoculation stérile cinq fois sur douze [3].

6° *Forme péritonéo-pleurale.*

Parmi les formes pleurales de la phtisie, il en existe une qui présente un grand intérêt clinique, c'est la péritonéo-pleurale.

Après quelques troubles vagues ou sans prodromes, on voit survenir des accidents péritonéaux avec une ascite peu abondante, puis une fièvre modérée suivie d'un épanchement pleural unilatéral ou bi-latéral.

Amaigrissement, sueurs nocturnes, déperdition des forces, fièvre peu intense 38° à 39°, œdème léger des membres inférieurs précèdent généralement l'ascite. Un point de côté, un peu de gêne de la respiration, de la toux, attirent l'attention du côté du thorax, et on trouve une pleurésie avec épanchement d'un seul ou des deux côtés

[1] Voir Méhu ; *Chimie médicale appl. aux recherches cliniques*, 1870, pag. 168.

[2] Lanos ; *Influence de la pleurésie sur la marche de la tuberculose*. Thèse de Paris, 1895.

[3] Netter ; *Recherches expériment. sur l'étiologie des pleurésies séro-purulentes*, 1er avril 1891.

jusqu'à la fosse sous-épineuse. La ponction est quelquefois faite, et on retire un liquide peu fibrineux, le plus souvent le liquide se résorbe sans avoir recours à la thoracentèse.

Les vomissements sont rares ainsi que les douleurs péritonéales, et on perçoit des frottements péritonéaux. La maladie met un mois ou deux à guérir, du moins en apparence, mais il y a des cas où la maladie s'est terminée rapidement par la mort en affectant les allures de la typho-bacillose. La tuberculose peut aussi atteindre le péricarde (Vierordt), les méninges.

Cette forme de la phtisie aiguë appartient surtout presque exclusivement à l'âge adulte ; les causes en sont difficiles à préciser. Le bacille a souvent été puisé dans un ganglion lymphatique, dans une tuberculose génitale. Dobroklowski [1] a montré que le bacille peut traverser l'épithélium, l'intestin et aller infecter le péritoine sans qu'il y ait lésion de la paroi intestinale. Le diagnostic différentiel est souvent délicat quand il se fait une pleurésie avec épanchement dans le courant d'une affection hépatique accompagnée d'ascite.

Dans les péritonites, dans les pleurésies chroniques simples des brightiques, les cardiopathies des alcooliques, une analyse minutieuse des symptômes, de leur évolution, peut mettre sur la voie du diagnostic, car il ne faut pas toujours compter sur l'inoculation du liquide au cobaye pour en reconnaître la nature.

Le cancer de la plèvre et du péritoine offre de grandes difficultés de diagnostic différentiel avec la tuberculose péritonéo-pleurale. Le liquide hémorrhagique de l'épanchement existe dans les deux cas.

L'examen histologique des produits de la ponction, l'âge plus avancé du cancéreux, pourront fournir un moyen de diagnostic [1].

7° *La pneumonie caséeuse.*

La pneumonie caséeuse a été longtemps le champ clos des discussions sur l'unité et la dualité de la tuberculose. Aujourd'hui elles n'ont plus qu'un intérêt rétrospectif.

On sait que Reinhart, en 1847, puis en 1850, avançait que le cor-

[1] *Annales de l'Institut Pasteur*, 1890.

Ch. Ferret ; *De la tuberculose péritonéo-pleurale. Gaz. hebd. Méd. et Chirurgie*, 1884, pag. 105-123.

Boulland S. Ch. Henri ; *De la tuberculose du péritoine et des plèvres de l'adulte au point de vue de son pronostic et de son traitement.* Thèse de Paris, 1887.

Lasserre ; *De la tuberculose péritonéo-pleurale subaiguë.* Paris, 1er mars 1896.

Ueber der tuberculose der serosen haüte. Zeits. für klin. Mèdecine, pag. 174, vol. 13, 1888.

puscule tuberculeux de Lebert n'était que du pus et que toute pneumonie chronique faisait de la caséification comme les produits tuberculeux, que le tubercule lui-même n'était qu'un produit de l'inflammation. Pour Virchow, la granulation grise était seule le tubercule spécifique et les produits caséeux des produits inflammatoires.

Pendant plus de vingt ans, cette théorie fit échec à la théorie uniciste de Laënnec, avec le concours d'un grand nombre d'hommes éminents, la majorité pour mieux dire, en Angleterre, en France, comme en Allemagne. Les recherches expérimentales de Villemin, les études anatomo-pathologiques de Thaon et de Grancher, enfin la découverte du bacille de Koch ont démontré l'inanité de ces conceptions et ramené tout le monde à la conception primitive de l'immortel auteur de la découverte de l'auscultation.

La pneumonie casécuse est essentiellement un processus d'évolution tuberculeuse, d'origine intra-alvéolaire ; les expériences de Strauss et de Gamaleia[1], récemment reprises par Fraenkel et Troye[2], ont démontré que l'injection intratrachéale de ces produits chez les animaux détermine une pneumonie caséeuse comme chez l'homme.

Il se fait dans cette pneumonie casécuse deux processus de nature différente : l'un, au centre du lobule, formé par des foyers caséeux nés au centre du lobule, autour des bronchioles terminales et s'étendant de plus en plus pour former des blocs lobaires où cellules et noyaux sont en voie de nécrose. Autour, une zone d'alvéoles remplies de cellules cubiques, polyédriques, épithélioïdes séparées par des leucocytes en nombre variable. Dans tous ces points on trouve des bacilles en quantité considérable.

L'autre processus, à la périphérie du lobe malade, constitué par une infiltration gélatineuse, comprend des cellules poly et mononucléaires, des cellules polyédriques ou rondes du type épithélial sans bacilles tuberculeux ni autres microbes. Elle ne se caséifierait pas et serait due à l'action à distance des produits bacillaires, d'après Fraenkel et Troye.

Autre fait important dû à ces auteurs, c'est la présence des cavernes anciennes chez tous les sujets autopsiés. La violence, la rapidité des accidents seraient dues à la virulence du bacille.

Une série d'accès pseudo-intermittents (Grancher) peuvent se montrer longtemps avant toute manifestation locale. Le début est

[1] Voir Strauss ; *La tuberculose et son bacille*. Paris 1893, Rueff et Cᵉ édit.

[2] A. Fraenkel et Troye ; *Zeitchrift für klin. med.*, 1894. Analysé *in Annales de Médecine*, pag. 108.

sans fièvre, insidieux (Jaccoud) ou s'annonce par une attaque franche : des frissons, un point de côté, des crachats de pneumonie aiguë, fibrineuse.

A la percussion et à l'auscultation, on constate quelquefois à la base, plus souvent au sommet, une matité avec diminution de l'élasticité au doigt, des râles crépitants fins ou sous-crépitants avec bronchophonie. L'infiltration se complète, on entend à peine ou même plus la respiration, mais un souffle à timbre métallique. La matité, le souffle s'étendent, l'oppression, la toux ; une expectoration rouillée ou écumeuse et striée de sang s'ajoutent à ces signes locaux. Cependant Fraenkel et Troye ont trouvé que l'absence de dyspnée était la règle, alors que ce symptôme est particulièrement noté par beaucoup d'observateurs. Avant que l'expectoration, devenue puriforme, et les râles sous-crépitants aient annoncé le ramollissement des produits caséeux, l'affaiblissement, la prostration, le subdélirium, l'asthénie, une certaine appétence sans diarrhée, et cela avec des troubles digestifs peu accentués, ont fait de rapides progrès. Alors les phénomènes adynamiques et quelquefois atoniques dominent la scène, et le malade succombe avant même l'ulcération des poumons, en trois ou quatre septenaires ou du quarantième au quatre-vingt-quatrième jour d'après Fraenkel et Troye (*loc. cit.*). Dans ces cas, la fièvre affecte toujours la forme rémittente (Grancher). Le poumon peut suppurer, et il se fait de vastes cavernes, une phtisie ulcéreuse à marche aiguë, subaiguë, galopante (Fraenkel et Troye), qui emportera le malade par les progrès de l'hecticité ou par une asphyxie progressive ; bien rarement par une hémoptysie foudroyante.

Cette destruction rapide du poumon peut s'arrêter, la mort n'est pas inexorable. Mais combien est rare cette heureuse terminaison ! Dreyfus-Brissac et Bruhl se demandent (pag. 87) si dans ces cas favorables il ne s'agissait pas plutôt de poussées congestives péri-tuberculeuses qui revêtent souvent les allures de la phtisie pneumonique.

Le diagnostic différentiel de la pneumonie caséeuse avec la pneumonie simple peut être quelquefois fort difficile quand la pneumonie lobaire se montre chez des sujets surmenés, épuisés, quand le pneumocoque est associé à d'autres bacilles qui impriment à la maladie un caractère infectieux, quoi qu'on en ait dit, le diagnostic reste hésitant si les bacilles de Koch tardent à apparaître dans les crachats. Cependant, il est rare qu'il n'y ait pas une rémission au septième ou au dixième jour, que la fièvre ne présente pas un caractère autre que la pneumonie caséeuse, qui a de grandes

oscillations. A mesure que la pneumonie lobaire franche s'étend, on observe des modifications dans le souffle, de gros râles crépitants surgissent; chaque poussée offre les signes d'une poussée inflammatoire franche. Fraenkel et Troye ont eu recours à la réaction diazoïque d'Erlich, qui ne s'observe jamais dans la pneumonie aiguë [1].

Il y a néanmoins des cas épidémiques où les pneumonies infectieuses se compliquent de péricardites, de méningites, d'endocardites végétantes, de péritonites qui rendent le diagnostic très difficile. Il en est de même de ceux où le parenchyme pulmonaire suppure; où il se fait des gangrènes (Grancher, Hutinel, *Dict. encyclopédique*, pag. 694). L'atteinte profonde portée à l'organisme et l'absence de bacilles de Koch doivent faire pencher pour une pneumonie infectieuse.

Nous avons vu des cas de ce genre chez les diabétiques, qui laissaient le diagnostic incertain, du moins pendant un certain nombre de jours.

Chez les vieillards, le diagnostic de la pneumonie caséeuse est souvent impossible, d'après Hérard et Cornil. Il est vrai que le diagnostic de la pneumonie simple est lui-même souvent très difficile : fièvre irrégulière, signes stéthoscopiques nuls ou à peu près, délire, etc.; toutes les anomalies sont possibles.

La pneumonie caséeuse a été également prise pour une pleurésie avec épanchement. La matité compacte de la base, l'absence de murmure vésiculaire, des vibrations thoraciques affaiblies peuvent causer l'erreur. La courbe de la matité, la modification dans le diamètre du thorax, qui est augmenté d'un côté, l'absence d'oppression, de toux, d'expectoration, enfin des phénomènes généraux beaucoup plus légers et au besoin une ponction capillaire démontrant la présence du liquide dans la poitrine permettront de porter le diagnostic et d'indiquer le pronostic. Nous avons dit plus haut, en effet, que d'après Grancher il n'était pas absolument fatal, que quelques pneumonies caséeuses étaient limitées, que passées à l'état chronique elles constituent une forme plus favorable que la phtisie chronique [2]. La suppuration serait plus nettement circons-

[1] Erlich ; De l'acide sulfanilique, de l'acide nitreux, du nitrate de soude ; on ajoute l'urine à ce mélange, on sature à l'ammoniaque, on voit une coloration écarlate, orange dans la phtisie, dans les maladies fébriles, mais pas dans la pneumonie.

[2] Jaccoud ; *Curabilité de la phtisie pulmonaire*, 1881. «Cette forme est celle qui me paraît présenter l'éventualité la meilleure au point de vue de la guérison possible», pag. 49.

crite, le mal plus aisément attaquable et la curabilité possible. Mon collègue, M. Arnozan, a observé des faits semblables. (Communication orale.)

M. Jaccoud a décrit une forme qui affecterait dès les débuts une marche chronique, deviendrait rapidement ulcéreuse sans manifestations pyrétiques très accentuées. Les observations de Fraenkel et de Troye, qui ont toujours trouvé des cavernes dans les pneumonies caséeuses qu'ils ont autopsiées, tendraient à prouver que ces cas sont moins rares qu'on ne l'a supposé.

Forme de la phtisie galopante.

La phtisie galopante est la forme de transition entre la phtisie aiguë et la phtisie chronique. C'est la phtisie chronique raccourcie, condensée, la phtisie chronique moins la durée. « Là, dit Peter, les cavernes se creusent avec rapidité, le malade est phtisique d'emblée. Parfois le temps manque au marasme et le malade meurt sans avoir sensiblement dépéri. » Grancher et Hutinel expriment la même opinion [1]. C'est la phtisie chronique moins la chronicité. Si « elle brûle ainsi les étapes, elle n'en est pas moins caractérisée essentiellement par l'ulcération du poumon. »

Quelques auteurs ont voulu faire rentrer cette forme dans les formes chroniques parce qu'elle était ulcéreuse, mais, comme le font remarquer avec raison MM. Dreyfus et Brissac [2], « cette espèce morbide a sa physionomie à part qui doit lui assurer son autonomie en nosologie. »

Dans la tuberculose miliaire aiguë, ce qui domine, c'est la note infectieuse; dans la phtisie rapide, c'est la note consomptive... Dans l'une ce sont les phénomènes généraux qui priment dès le début les symptômes locaux, et les lésions pulmonaires, quelque diffuses qu'elles soient, ne sont jamais assez avancées dans leur évolution pour justifier l'atteinte profonde portée à l'organisme. Dans l'autre, les manifestations générales sont dans une large mesure subordonnées aux altérations destructives des poumons... les foyers tuberculeux arrivent promptement à l'infiltration caséeuse ou à la fonte purulente... La phtisie galopante ne se rapproche que de la forme pneumonique de la tuberculose aiguë. Seulement, dans la pneumonie caséeuse, la lésion pulmonaire est localisée, à type lobaire ou pseudo-lobaire : dans la phtisie galopante elle est diffuse, sous forme de noyaux multiples, broncho-pneumoniques. C'est d'ailleurs

[1] *Dict. encyclop.*, pag. 693, tom. LXXVIII.
[2] *Phtisie aiguë*, pag. 90-91.

l'opinion qui avait été soutenue par les nosologistes allemands et Hérard et Cornil. Les lésions de la phtisie galopante sont probablement complexes. L'infection bacillaire en est le point de départ. Les néoplasties tuberculeuses en constituent le fond, mais l'extension rapide, le ramollissement hâtif et la suppuration abondante de ces tubercules, sont dus à des associations microbiennes [1]. Il est probable même que ces microbes pathogènes, dont l'action nuisible vient s'ajouter à celle des bacilles, ne sont pas toujours les mêmes.

La maladie débute chez un sujet jusque-là bien portant, mais le plus souvent après une grippe, une coqueluche. Elle choisit ses victimes dans l'enfance, dans l'âge adulte, cependant nous l'avons vue chez un vieillard de soixante-treize ans, robuste, vigoureux, qui, après trois mois d'une grippe dont l'expectoration ne renfermait aucun bacille spécial en dehors des streptocoques, de rares pneumocoques, fut pris de broncho-pneumonie gauche ; des ulcérations pulmonaires se produisirent rapidement et les crachats fourmillèrent de bacilles de Koch. Dix mois après, le malade succombait au milieu d'une adynamie complète et réduit à une maigreur squelettique.

Si la phtisie galopante éclate au cours d'une phtisie chronique ou pendant les accidents pulmonaires de la coqueluche ou de la rougeole, la fièvre, la toux augmentent, l'état général devient mauvais.

Quand elle est primitive, elle s'annonce comme une inflammation simple, aiguë du poumon ou un catarrhe bronchique aigu ; de petits frissons, de la fièvre, une toux sèche et fréquente, une expectoration muqueuse et blanchâtre, des douleurs disséminées dans le thorax. Cependant, la fièvre devient plus intense, prend un caractère rémittent avec exacerbations vespérales, sueurs nocturnes, et le malade maigrit d'une manière frappante.

Tous ces phénomènes s'accentuent ; l'expectoration devient séro-muqueuse, visqueuse, contient des matières éparses comparables à des bourbillons et striées de sang. (Laennec, Daremberg et Grancher.) Les parcelles de ces bourbillons renferment d'innombrables bacilles tuberculeux et des fibres élastiques.

La tonalité à la percussion devient plus élevée sous les clavicules et dans les fosses sus et sous-épineuses, aux râles sibilants et ronflants succèdent des râles sous-crépitants qui se réunissent bientôt en foyer, dans les points que nous venons de désigner, ils deviennent plus gros, muqueux, cavernuleux et caverneux.

La respiration est rude, bronchique dans les points les moins

[1] Voir Dr Petit ; *Tub. pulmonaire de la première enfance (association pneumococcique)*. Thèse, Bordeaux, 1898.

atteints. Ce sont quelquefois les sommets qui présentent ces signes, tandis qu'à la partie moyenne des poumons, vers l'angle de l'omoplate, on trouve des signes cavitaires : souffle, râles caverneux, pectoriloquie.

On peut constater aussi la présence des blocs pneumoniques avec matité, souffle et râles crépitants qui donneront lieu plus tard à des signes cavitaires.

Le malade tombe dans une déchéance rapide : la fièvre, l'expectoration abondante, les vomissements alimentaires, la diarrhée, l'inappétence, l'insomnie, les sueurs nocturnes, en un mois, deux mois au plus, le cadavérisent absolument.

La face terreuse, les extrémités cyanosées, de l'œdème aux membres inférieurs, annoncé souvent par une phlegmasie *alba dolens*, la bouche couverte de muguet, le pouls faible, dépressible, très rapide, ces pauvres malades délirent et n'ont assez fréquemment aucun sentiment de leur fin prochaine. La mort survient dans le marasme ou au milieu d'accidents typhiques. Parfois une thrombose cardiaque, une hémoptysie foudroyante, brusquent le dénouement au bout d'un laps de temps qui s'étend de un à cinq mois, habituellement sans rémission, quelquefois avec de courtes rémissions incomplètes par poussées successives.

Le pronostic est presque toujours fatal, surtout quand la phtisie galopante a débuté d'emblée.

En jetant un coup d'œil rétrospectif sur les diverses formes de la tuberculose pulmonaire aiguë, ce qui attire l'attention, c'est le caractère de toxihémie qu'elles présentent ; si bien qu'il y avait peut-être lieu de se demander si elles n'appartenaient pas plutôt à l'étude des formes généralisées de la tuberculose qu'à celle des tuberculoses pulmonaires. Il est vrai que, si le poumon n'est quelquefois atteint qu'au même degré que les autres organes, il est le plus souvent le siège de prédilection du bacille de Koch, et il est très rare, comme l'a établi Louis, de trouver un foyer de tuberculose dans l'organisme sans que le poumon soit atteint. Qu'il vienne par la voie sanguine ou la voie aérienne, le bacille s'arrête d'abord à ce premier filtre [1]. Quand on soupçonne une lésion d'être tuber-

[1] Wild; *Pathogénie de la tuberculose miliaire aiguë (Ueber die Entstehung der miliartuberculose) Virchow's Archiv.*, 1897, vol. CXLIX, pag. 65. Analyse *Gaz. hebd. méd. et chir.*, pag. 1162, année 1897, Wild ne croit pas à l'irrigation d'un grand nombre de bacilles dans le sang. Les foyers primitifs renferment peu de bacilles et la communication entre les foyers et le système vasculaire est imperceptible. La pénétration d'un petit nombre de bacilles dans le sang suffit à provoquer la tuberculose miliaire aiguë.

culeuse, ne va-t-on pas d'abord rechercher dans le poumon les signes de l'affection redoutée ? Un certain nombre de ces formes aiguës évoluent surtout dans le poumon: ces raisons nous ont paru suffisantes pour les comprendre dans les formes cliniques de la tuberculose pulmonaire. On peut établir les relations suivantes entre les divers types de la phtisie aiguë : caractère infectieux que décèle la généralisation du bacille ou de ses produits, atteinte grave portée rapidement à la santé générale, marche à poussées successives, à rémissions trompeuses, terminaison souvent fatale ; les conditions dans lesquelles elle se développe sont semblables : hérédité, contagion, jeune âge ; tout ce qui diminue la résistance de l'organisme : le surmenage, la misère physiologique due à une mauvaise alimentation, à une nutrition ralentie, à une fâcheuse hérédité, les maladies graves infectieuses, telles que : grippe, coqueluche, rougeole et, comme le fait remarquer Plicque (*Presse médicale*, 1896, pag. 275), la grossesse et l'allaitement.

L'expérimentation a bien montré que, suivant que le bacille prend la voie sanguine ou la voie aérienne, on produit la bacilhémie ou généralisation de l'infection, ou une lésion circonscrite au poumon, au moins dans la plupart des cas, car il y a des exemples de généralisation après l'introduction du bacille par les bronches. En outre, les recherches de Strauss et de Gamaleia [1] et d'autres expérimentateurs ont prouvé qu'en dehors de la forme décrite par Yersin on peut obtenir avec une culture fraîche à partir de $0^{m},01$ et au-dessous, de poids sec après une atténuation des cultures, des tuberculoses à marche très lente ; de plus, Bonardi avec des crachats, Scholl et Stern [2] avec des cultures stérilisées inoculées préventivement ont augmenté le pouvoir de résistance des cobayes. Pareils faits peuvent être observés chez l'homme : ceux qui ont pris leur tuberculose dans un milieu de bacilles atténués, qui, en respirant des poussières de crachats de tuberculeux, ont subi une légère immunisation, peuvent être donnés comme explication provisoire des variétés de tuberculose qui se montrent chez des individus placés dans un même milieu.

Rien ne s'oppose à penser que le sérum du sang de certains individus possède un pouvoir empêchant comme le sérum du sang de la chèvre observé par Richet et Héricourt; dans ces cas, que le bacille pénètre par la voie sanguine ou par la voie bronchique, son développement sera lent, aura des tendances vers la guérison jusqu'à ce qu'une nouvelle inoculation ou une infection de tuberculine ou autre événement pathologique vienne réveiller la vitalité de ce bacille

[1] Société de biologie, 14 février 1891. *Comptes rendus*.

[2] Bouchard, Charcot ; *Traité de Médecine*, tom. IV, pag. 608.

engourdi ; alors la généralisation marche avec une telle rapidité que l'inoculé succombe en quelques jours.

Quelquefois, c'est au filtre pulmonaire que le bacille est arrêté par des conditions de milieu défavorables à sa germination : Chez les chauffourniers, par exemple, parce qu'ils respirent l'air sec et à température élevée de l'air des fours (Halter), chez les ouvriers de la cristallerie de Baccarat, à cause des vapeurs d'acide fluorhydrique (Michaud). Oberthur, dans sa thèse (Paris, avril 1897), croit que les mineurs malgré les parcelles tranchantes de charbon qu'ils inspirent et qui vont ouvrir des portes à l'inoculation dans l'appareil pulmonaire, ne deviennent pas tuberculeux à cause de l'humidité acide des milieux qu'ils respirent, des variations, des conditions de l'atmosphère respiratoire : air extérieur, air de la mine, dans lequel ils sont plongés tour à tour.

A côté de ces circonstances qui vont diminuer la virulence du bacille, il y en a d'autres qui l'exaltent : le surmenage physique, un refroidissement qui amènent un état neuro-paralytique des vaisseaux ; une congestion qui diminue la résistance des capillaires et l'activité de la phagocytose.

C'est ainsi que la suppression d'un épanchement comme dans les faits de Litten et Charrier (*Traité de Médecine*, tom. IV) amène un afflux de sang abondant qui distend des capillaires dont le ressort est affaibli par une trop longue compression, ranime l'activité bacillaire. Ceux-ci pénètrent de tous les côtés dans le poumon et vont au loin dans les séreuses, dans les viscères, former de nouvelles colonies, produire une bacilhémie et transformer l'état chronique local, torpide, en une infection suraiguë [1].

Il est bien d'autres circonstances qui facilitent les troubles de la circulation et produisent ce qu'on appelle une congestion : les changements d'altitude, de lieu, de climat [2], les atmosphères artificielles, etc., etc ; qui excitent la vitalité du bacille, augmentent sa virulence et provoquent les infections bacillaires.

Nous sommes encore loin de connaître toutes les conditions du déterminisme des formes suraiguës de la tuberculose pulmonaire ; elles ont cependant une grande importance, puisqu'elles changent des formes torpides en formes actives, et des cas curables ou capables d'être prolongés en des cas rapidement mortels. Mais ce sont là des points que je ne saurais examiner plus longtemps, car

[1] Galliard ; *Les pleurésies providentielles. Revue de pneumol.*, 1897, n° 5, 66.

[2] Jaccoud ; *Curabilité et traitement de la phtisie pulmonaire*, 1881, pag. 312. Voir aussi Fonssagrives ; *Thérapeutique de la phtisie pulmonaire*, passim. Paris, 1866.

ils seront abordés devant vous avec une haute compétence par un des très distingués co-rapporteurs : M. le professeur Revilliod, de Genève.

Formes chroniques.

1° *Forme commune, normale, ulcéreuse.*

Tandis que l'étendue, la gravité et la rapidité des tuberculoses pulmonaires aiguës éveillent sans de longues hésitations l'attention des médecins, tout autre est le travail qui préside au développement des formes chroniques. C'est souvent avec une extrême lenteur, à l'insu du malade et défiant la plus scrupuleuse recherche médicale que le bacille s'installe dans le poumon. Une cellule géante, entourée de cellules épithélioïdes infiltrées de bacilles, constitue le premier nodule dans un point circonscrit du sommet du poumon.

Il s'y développe peu à peu, prenant possession de tous les tissus environnants, dont il ne sollicite que faiblement la réaction. Ce nodule crée bientôt autour de lui une série d'autres nodules qui se caséifient, se ramollissent, détruisent entièrement le poumon, à moins qu'un travail de sclérose parti du tissu conjonctif interstitiel ne lui barre le chemin, ne l'enferme dans une enceinte infranchissable dans laquelle il sera résorbé et une cicatrice indiquera seule la place qu'il occupait ; il peut encore se transformer en une bouillie plâtreuse ou en une masse calcaire. Tantôt ces altérations anatomo-pathologiques s'effectuent avec une continuité, une suite que rien ne peut arrêter dans leur irrévocable fatalité, tantôt au contraire, c'est par bonds, par saccades, après de longues rémissions qu'elles arrivent à détruire complètement les organes de la respiration. « Rien n'est plus variable, rien n'est plus capricieux dans sa marche que la phtisie chronique, chaque jour on peut être surpris par un accident nouveau. Grancher, Hutinel (*Dict. encyclop.*, pag. 699).

Le début en est quelquefois simple, uniforme, caractéristique (phtisie normale (Hameau), phtisie commune), il peut se dissimuler sous l'apparence de troubles fonctionnels ; dyspepsie, anémie, qui masquent, détournent l'attention des poumons, dans les formes larvées. Il peut être assez silencieux, assez lent pour échapper aux investigations d'un médecin prévenu, sur ses gardes, et la maladie arrive à la cachexie ultime sans s'être révélée, c'est la phtisie latente.

L'homme qui est pris de la phtisie commune peut être de bonne constitution, d'une apparence qui semblait le préserver des attein-

tes de ce mal, il peut être aussi marqué des caractères que les plus anciens observateurs ont donnés de ceux qui sont voués fatalement à périr de la phtisie pulmonaire.

Tout le monde connaît le portrait tracé par Hippocrate [1] et par Aretée [2], surtout de l'habitus extérieur du prédisposé à la phtisie : La taille élevée, le corps mince et long à demi fléchi, un cou allongé, la figure pâle, les yeux cernés et grands avec une expression maladive, les cheveux longs, le thorax étroit et cylindrique, les espaces intercostaux élargis, les creux sus et sous-claviculaires profonds, les omoplates saillantes, des membres grêles, une musculature débile et une peau fine et blanche qui laisse voir un réseau veineux abondant. On a également signalé l'aspect huileux de la peau, qui est alors couverte d'un système pileux exagéré (Landouzy).

De tous ces signes, la petite capacité de la poitrine conformée de façon à ne contenir qu'un appareil pulmonaire de petite dimension, surtout comparé à la taille du sujet, nous paraît avoir une certaine valeur, ainsi que cela résulte pour nous de nombreuses mensurations que nous avons pratiquées chez des tuberculeux au début. On sait aussi, d'après les observations de Lebert, confirmées par Jaccoud [3], la valeur qu'on doit attribuer au rétrécissement congénital de l'artère pulmonaire.

Dans les formes les plus communes, le mal débute avec les allures d'une bronchite *a frigore* des plus simples. Une toux légère, sèche, précédée d'un petit picotement au larynx, qui se produit aussi bien la nuit que le jour, n'attira pas tout d'abord l'attention. Cependant, elle augmente de fréquence, devient plus fatigante, avec des quintes longues et douloureuses, qui surviennent au moment du coucher « à la cinquième heure » et affectent des allures coqueluchoïdes. La fraîcheur de l'air, une conversation un peu longue, la moindre vapeur irritante dans l'atmosphère, en provoquent le retour. Ces accès sont assez violents quelquefois pour rendre le visage vultueux, pour couvrir le corps de sueurs ou amener des vomissements alimentaires. L'expectoration n'est alors composée que de quelques mucosités blanchâtres, aérées, peu importantes ; la persistance de cette toux, le trouble qui se montre quelquefois, dès ce moment, dans l'état général donnent à soupçonner au malade qu'il a pris un *mauvais rhume*. L'auscultation, la percus-

[1] Hippocrate ; tom. II, III, IV, passim, éd. de Littré.

[2] Aretée Cappadoci ; *De Causis et signis acutorum.... Lugduni Batavorum apud Janssonnea.* MDCCXXXV, Caput octavum, pag. 36.

[3] Jaccoud ; *Pathologie interne*, tom. II, pag. 85, édit. 1871.

sion ne donnent aucun renseignement dans cette première période, mais elles ne vont pas tarder à fournir des signes précieux qui permettront de formuler le diagnostic avant l'arrivée du bacille dans les crachats.

Chez d'autres malades, au milieu de la santé la plus parfaite, sans que le moindre accès de toux ait donné l'éveil, une hémoptysie assez abondante annonce la prise de possession des poumons par le tubercule. Puis, après une alarme chaude, tout s'arrête, tout disparaît, l'hémoptysie ne se reproduit pas, l'auscultation est muette, mais quelques mois, parfois des années après, une bronchite suspecte s'établit et la phtisie ulcéreuse est déclarée.

Il en est, parmi ces malades, certains qui ont d'incessantes hémoptysies qui accélèrent singulièrement la marche de leur maladie. La cessation de ces hémoptysies est quelquefois obtenue par un séjour dans les climats d'altitude, comme il nous a été donné de l'observer; elles peuvent présenter le caractère intermittent, et peut-être l'impaludisme joue-t-il un rôle comme Gerhardt et Brehmer en ont cité des cas, se produisant au début de la maladie, dans sa période de développement et pendant la période caverneuse.

L'hémorrhagie peut se borner à quelques grammes ou dépasser 1,000.

Le sang s'échappant alors à flot par la bouche et par le nez sollicite parfois des efforts de vomissements qui amènent des liquides de l'estomac, qui augmentent le volume de l'hémoptysie et peuvent donner le change et faire croire à une hématémèse, mais l'aspect du sang rendu est tout autre, et le mœlena permettra la distinction.

Quelque important, quelque significatif que soit ce symptôme qui, même en l'absence de tout signe local, permet de soupçonner fortement une tuberculose pulmonaire, il ne faut pas oublier qu'il peut s'observer dans des cas aigus où l'erreur n'est pas toujours facile à éviter, par exemple dans les maladies infectieuses : pneumonie, abcès, gangrène du poumon, et chez les hémophiliques, dans les anévrismes de l'aorte. Cette dernière affection est assez souvent larvée pour que l'hémoptysie ait été attribuée dans ces circonstances à une phtisie au début. Elle est encore plus difficile à reconnaître, dans les cas de règles supplémentaires, quand elle survient dans le courant de la grossesse par le fait de la congestion réflexe.

Chez les hystériques, le sang aqueux, mélangé à une notable quantité de salive, est souvent aisé à distinguer de l'hémoptysie tuberculeuse, excepté toutefois dans les formes monosymptomatiques de cette névrose dont on devra alors rechercher attentivement les stigmates.

Le crachement de sang est encore un symptôme de la congestion passive et des infarctus hémoptoïques du rétrécissement mitral signalé depuis longtemps, il a été bien étudié, bien décrit par Potain[1]. Les signes de l'affection cardiaque au repos peuvent être assez frustes pour échapper à une auscultation attentive qui, après des examens réitérés, ne retrouvera que le dédoublement du second bruit. Nous avons vu des hémoptysies dans le courant de la syphilis, qui était ignorée des malades et ont guéri par un traitement mercuriel, chez des diabétiques par infarctus pulmonaire, chez des sujets atteints de reins contractés et dont la maladie rénale ne put être diagnostiquée que par une analyse attentive et prolongée de la sécrétion rénale et l'apparition de la dyspnée et de l'hypertrophie cardiaque.

Enfin, il est des hémoptysies que l'on a désignées sous le nom d'arthritique (Huchard), parce qu'elles ne se sont pas reproduites et qu'on n'a jamais constaté chez les sujets des signes d'altérations pulmonaires.

Ces hémoptysies uniques, ou même reproduites à des intervalles assez longs et non suivies d'altérations pulmonaires, ne sont pas absolument rares, et il n'est pas toujours facile d'indiquer leurs causes. J'ai vu un malade qui m'avait fait appeler pour une légère angine; sous la clavicule gauche, il avait une cicatrice de trois larges cautères potentiels, il était âgé de quarante ans et ces cautères lui avaient été appliqués à l'âge de vingt ans pour d'abondantes hémoptysies, qui pendant plus d'un mois avaient mis ses jours en danger. Cet homme avait perdu sa mère et un frère de phtisie pulmonaire; une percussion, une auscultation réitérées ne m'ont révélé aucune différence entre les deux côtés, et il jouit d'une parfaite santé.

En 1873, je fus appelé en toute hâte auprès d'un jeune homme qu'une hémoptysie des plus abondantes avait rendu exsangue. Pendant quatre jours, je dus le laisser étendu sur une chaise longue, où il avait été provisoirement placé, de crainte qu'une syncope ne survînt, qu'un mouvement ne provoquât le retour d'une légère hémoptysie qui aurait causé sa mort. Il se remit peu à peu, et trois mois après, il n'avait que les signes d'un catarrhe naso-pharyngé, qui était entretenu par une forte déviation de la cloison nasale. Deux ans après, il se maria, devint père de trois enfants de constitution robuste et mourut en 1890 d'une grippe très infectieuse qui l'emporta en huit jours.

[1] *Clinique médicale de la Charité.* Masson, édit., 1894.

On explique ces faits par la sclérose des tubercules qui ont provoqué ces hémorrhagies.

Ce sont les hémoptysies qui préludent un certain temps avant l'apparition de la tuberculose pulmonaire qui ont donné naissance à la fameuse doctrine de Morton sur la phtisie *ab hemopotæ*, reprise plus tard par Niemeyer.

L'hémoptysie est fréquente chez les tuberculeux. Elle se rencontre dans 70 % des cas dit William, les 2/3, d'après Grancher et Hutinel, 24 % d'après Condie. J'ai lieu de croire, d'après quelques renseignements oraux qui m'ont été communiqués par les médecins qui ont exercé sous les tropiques, que l'hémoptysie y serait très fréquente et particulièrement aux Antilles et au Mexique. Friabilité des vaisseaux, hyperhémie bronchique et pulmonaire, excès de tension sanguine dans les vaisseaux par atrophie de ces vaisseaux, par infarctus hémoptoïque, anévrisme de Rasmussen dans les parois des cavernes, expliquent largement toutes les causes nombreuses qui peuvent provoquer l'hémorrhagie pulmonaire.

Au moment où apparaissent les phénomènes révélateurs d'une localisation des tubercules dans le poumon, des signes de dénutrition annoncent l'atteinte portée à la santé générale.

Les jeunes gens et les jeunes filles surtout portent sur leur figure le masque de l'anémie, de la chlorose. Ce teint pâle, ces conjonctives bleutées, cet air alangui, ce caractère de morbidesse répandu sur toute la personne, donne au tuberculeux une physionomie intéressante dont les poètes ont célébré à l'envi le tableau touchant.

Ils se fatiguent au moindre effort qui augmente encore leur pâleur, décolore les muqueuses, leur donne des palpitations de cœur ; or, celui-ci, même au repos, bat en général, assez vite, les bruits en sont superficiels, fortement frappés, quelquefois métalliques, avec un souffle systolique à la base ayant les caractères attribués au souffle anémique ou vers la partie moyenne du cœur comme les souffles extra-cardiaques ; dans les vaisseaux du cou, on trouve un souffle continu à redoublement, le pouls présente une fausse ampleur, car il est très aisément dépressible et disparaît sous le doigt qui comprime l'artère. Les règles diminuent ou se suppriment, et chez les jeunes femmes des avortements se produisent sans cause appréciable.

Chez les jeunes gens, la disparition de l'appétit sexuel est habituel, mais chez quelques-uns nous avons vu se produire une excitation génitale marquée, indice peut-être de tubercules prostatiques.

Les troubles gastriques accompagnent presque toujours l'anémie

tuberculeuse. La dyspnée prétuberculeuse, signalée par Andral Louis, et étudiée par Bourdon, est très fréquente, on sait l'importance que lui attribuait Beau, qui voulait qu'elle fût la cause de la genèse des tubercules, et Bouchard admet que la dilatation de l'estomac rend l'économie plus vulnérable, et ouvre la porte aux déchéances, qu'elle s'observe dans les deux tiers des cas et qu'elle a précédé les troubles révélateurs de la tuberculose. MM. Grancher et Hutinel (*Loc. cit.*, pag. 707) pensent que les troubles dyspeptiques du début sont l'effet et non la cause de la tuberculisation. Nous nous rangeons à cet avis, sans nier cependant que la tuberculose ne puisse se greffer à titre de maladie secondaire chez un sujet atteint de troubles gastriques anciens, quoiqu'il soit rare d'observer cette maladie dans le cours du cancer ou de l'ulcère de l'estomac, des vomissements incoercibles hystériques.

L'appétit de ces dyspeptiques tuberculeux est souvent à peu près nul, quelquefois irrégulier, capricieux. Des vomissements surviennent après l'ingestion des aliments et par de légers accès de toux qui, empêchant le malade de se réparer, aggravent promptement sa situation. Ces troubles absorbent quelquefois complètement l'attention, comme nous le verrons plus loin, et la phtisie pulmonaire évolue sous forme d'accidents gastriques derrière lesquels se développe insidieusement l'altération des poumons.

Chez un certain nombre de malades, rares d'ailleurs, après une courte période de troubles dyspeptiques légers, les fonctions digestives reprennent leur activité, et sous l'influence d'un traitement spécial, de la suralimentation, l'état général devient excellent, et on les voit engraisser. M. Queyrat a présenté à la société médicale des hôpitaux, 16 juillet 1897, deux malades, le mari et la femme, atteints de tuberculose avancée et chez lesquels l'état général est resté bon et qui présentent même un embonpoint notable. MM. Cazal, Chauffard et Debove ont cité des cas semblables.

Il arrive souvent que les tuberculeux se plaignent de douleurs thoraciques. Beau [1] avait signalé les douleurs intercostales qu'il attribuait à des névrites, ces altérations des nerfs qu'il n'est pas rare de rencontrer chez les tuberculeux dans le trajet des filets nerveux, indépendantes des lésions des centres et qui ne se sont révélées, durant la vie, par aucun symptôme [2]. Les douleurs du tuberculeux siègent également sous les clavicules, dans la fosse sus-épineuse entre les deux épaules, ces dernières sont, pour le public, un symptôme de funeste augure. Peter les a appelées

[1] Beau ; *Névrite intercostale dans pht. pulmon. Union médicale*, 1849.

[2] Pitres et Vaillard ; *Revue de Médecine*, 1886.

points de côté des sommets. Jaccoud les a notées à la base de la poitrine et sur les parties latérales. M. Jousset (*Société médicale des hôpitaux*, 28 juillet 1897) a signalé un point au niveau de la deuxième pièce du sternum. D'après M. Filleau, la compression du pneumogastrique à la base du cou éveille aussi une douleur aiguë, circonscrite au siège de l'induration pulmonaire (Clou phtisique). Pour Boulland, c'est un phénomène de début qui disparaît plus tard (*Trait. méd.* tom. IV, pag. 646).

La respiration est généralement accélérée, la dyspnée est peu appréciable, elle ne survient qu'après de légers efforts de la toux. Elle est quelquefois exagérée chez les anémiques, ceux qui sont très affaiblis, chez les femmes, et nullement en proportion avec l'étendue du poumon atteint. Nous l'avons vue se modifier par le massage du thorax, par un exercice méthodique, une gymnastique respiratoire progressive : des malades qui ne pouvaient faire quelques pas sans être oppressés, anhélants, ont été en mesure de parcourir un kilomètre, de monter un escalier, sans éprouver trop de dyspnée. « Il est à noter, dit See [1], que chez certains tuberculeux, il se produit des accès nocturnes de dyspnée exactement comme chez les asthmatiques avérés, ce sont des pseudo-asthmes qui présentent la même caractéristique que l'asthme vrai, à savoir : l'oppression expiratoire, la sibilance, le tympanisme ». Quand les ganglions bronchiques compriment le pneumogastrique, comme ce n'est pas rare chez les enfants, on observe de véritables attaques d'orthopnée et de toux coqueluchoïde.

Le pneumographe aurait permis à Hirtz, à Regnard, à Brouardel, de constater la fréquence exagérée des mouvements respiratoires, la diminution de leur amplitude, l'inégalité du rythme, l'inspiration plus courte, l'expiration plus longue. Nous avons vu de pareilles irrégularités de rythme chez des sujets qui n'étaient pas tuberculeux et chez ceux qui se livrent à des exercices violents, chez les chanteurs.

Il en est de même de la spirométrie, qui n'a pas justifié les expériences d'Hutchinson. Chez les sujets qui ont beaucoup toussé, chez ceux qui ont un léger degré d'emphysème, chez ceux qui ont un peu de dilatation du cœur droit, nous avons noté avec le spiromètre de Mathieu une capacité respiratoire moindre que chez les tuberculeux au début, quand la lésion est circonscrite. Quand le poumon est pris dans une grande étendue, quand la phtisie est avancée, la capacité respiratoire est manifestement très diminuée.

[1] *Phtisie bacillaire*, pag. 360.

Nous avons déjà parlé de l'aspect du thorax des sujets voués à la phtisie pulmonaire par la mauvaise conformation de cette cavité. La brièveté des côtes supérieures, le relief des côtes inférieures, la saillie des omoplates, la petite circonférence de la poitrine comparée à la taille, s'observent dès le début, plus tard nous verrons les autres déformations que l'affaissement par l'atrophie des poumons, par adhérences pleurétiques ont déterminées.

La palpation révèle la diminution du tissu graisseux sous-cutané, l'amincissement des muscles des parois qui, sous l'influence des plus légères excitations, donne lieu à des contractions musculaires idiopathiques, qui deviendront encore plus manifestes à mesure que la macilence aura fait des progrès.

L'étude des signes locaux va maintenant confirmer ce que ces troubles fonctionnels et l'aspect extérieur du malade avaient fait préjuger.

La percussion ne donne aucun résultat quand le mal est au début, que l'infiltration tuberculeuse est peu étendue, plus tard apparaît une submatité légère sus et sous-claviculaire, dans la fosse sus-épineuse et entre les omoplates et la colonne vertébrale ; à une période plus avancée, on trouve dans cette dernière région un mélange de son tympanique entre les omoplates et la colonne vertébrale et de tonalité plus élevée avec augmentation de résistance sous les doigts dans la fosse sus et sous-épineuse. Il y a dans ces points une double lésion de sclérose et d'emphysème (Lasègue et Grancher).

Ces signes sont unilatéraux, et du côté sain on trouve au contraire une exagération de la sonorité qui fait valoir encore l'affaiblissement du son du côté malade. La percussion forte, d'ailleurs douloureuse, révèle quelquefois des différences de sonorité qu'une percussion superficielle n'a pas décelée. « Parfois la matité occupe le creux sous-claviculaire d'un côté et la fosse sus-épineuse de l'autre. Cette matité croisée a une importance réelle, car elle n'appartient guère qu'à la tuberculose » (Grancher, Hutinel).

Plus tard, nous verrons à la période des cavernes la matité augmenter d'intensité et d'étendue, acquérir sous le doigt la résistance du bois.

Dans les cavernes vides, sèches, à parois indurées communiquant avec les bronches quand on les percute la bouche ouverte et pendant l'inspiration, on obtient un bruit que Laënnec a désigné sous le nom caractéristique de pot fêlé. Cette dissonance peut se rencontrer, comme nous l'avons montré [1] et comme Barth et Roger

[1] *Du bruit de pot fêlé dans la pneumonie.* Soc. de méd. de Bordeaux, 1875.

l'avaient consigné dans leur traité d'auscultation et de percussion, dans la pneumonie, dans les dilatations bronchiques. La vibration de lames de différentes longueurs, de différentes épaisseurs, donne **l'explication de ce bruit singulier.**

On trouve également des tonalités tympaniques à résonance d'airain dans les cavernes à parois minces mais qu'on retrouve également dans les pleurésies chroniques, où des fausses membranes ont cloisonné la cavité pleurale et dont le poumon, sclérosé dans certaines de ces parties, est emphysémateux dans d'autres.

A la première période de la tuberculose pulmonaire, appartient la transsonnance plessimétrique de Guéneau de Mussy. L'oreille étant appliquée dans la fosse sus-épineuse d'un côté, si on vient à percuter avec un doigt la partie supérieure du sternum ou de la clavicule, on perçoit un son vibrant, métallique, prolongé si le poumon est sain ; si le poumon est malade, le son est affaibli, il prend de la rudesse et de la sécheresse. Si on vient à percuter une pièce de monnaie avec une autre pièce de monnaie et à ausculter du côté opposé le son est très nettement perçu si le poumon est induré, mais ce moyen ne saurait permettre de constater de légères diminu**tions de consistance.**

On perçoit par la percussion quelquefois sous la clavicule gauche un bruit tympanique dû aux vibrations de l'air contenu dans la bronche gauche et transmis à travers le poumon condensé. C'est le **son trachéal de Willams.**

Mais c'est surtout l'auscultation qui fournit les signes les plus **importants du diagnostic de la lésion pulmonaire.**

L'un des premiers signes est la respiration rude, l'inspiration rude a timbre assez grave avec expiration prolongée, peu à peu ce signe s'accentue et la respiration revêt nettement le caractère de la respiration puérile, bronchique, elle est appelée soufflante. Bientôt, en effet, c'est un véritable souffle qu'on entend au sommet du poumon, tantôt le rythme respiratoire a conservé son état normal, tantôt au contraire l'expiration est égale à l'inspiration ou enfin l'inspiration est plus longue que l'expiration. Ce signe indique l'augmentation de la densité du poumon, qui transmet plus nettement les bruits **bronchiques à l'oreille.**

Dans d'autres circonstances, le murmure vésiculaire est affaibli, l'inspiration est absente, l'expiration seule est légèrement perçue. Quand ce signe s'accompagne de vibrations exagérées, d'une sonorité normale et qu'il est localisé au sommet, il aurait pour **M. Arthaud une valeur décisive.**

La respiration saccadée accompagne souvent l'affaiblissement du

murmure vésiculaire, quelquefois il s'observe seul. Il existe à l'inspiration comme à l'expiration, quoiqu'il soit plus net et plus fort à l'inspiration. Ce bruit, dû à des frottements pleurétiques du sommet pour les uns (Collin et Roger), pour d'autres à la difficulté de pénétration de l'air dans un tissu irrégulièrement perméable qu'il ne distend pas d'emblée, d'une seule poussée (Bourgade, Hérard et Cornil, Peter), n'acquiert une véritable importance que quand il est localisé au sommet d'un poumon et qu'il s'accompagne d'autres signes qui ne laissent pas de doutes sur une altération pulmonaire.

Les émotifs, les hystériques, les sujets atteints des altérations les plus diverses de la plèvre et des poumons et des bronches, ou qui ont des contractions énergiques du cœur présentent assez souvent cette respiration saccadée.

Dans ces points, le retentissement de la voix est devenu bronchophonique. Laennec insistait sur cette bronchophonie diffuse causée par l'accumulation des tubercules au sommet des poumons. On y perçoit aussi de la pectoriloquie aphone.

A la palpation, les vibrations thoraciques sont exagérées. Ces modifications du murmure vésiculaire ne tardent pas à être confirmées dans leur valeur par l'apparition de bruits dits *bruits adventices*. Plusieurs cliniciens ont signalé des modifications dans le murmure vésiculaire du sommet des poumons observés à l'état normal chez quelques sujets, qui simulent les bruits pathologiques. C'est ainsi que Marfan fait remarquer que, pour bien apprécier la valeur des signes exposés plus haut, il faut se souvenir que, chez les femmes surtout, on peut percevoir au sommet droit du poumon un son plus obscur, une expiration plus prolongée, des vibrations vocales plus intenses, une bronchophonie plus marquée qu'au sommet gauche (*Traité de médecine*, pag. 650, tom. IV).

Quand ces signes sont isolés sans phénomènes généraux, ajoute Marfan, ils n'ont qu'une valeur discutable. Il n'est pas de médecin, en effet, qui ne se soit trouvé en présence de ces malades qui respirent mal d'un côté de la poitrine et vous laissent perplexe sur l'interprétation à donner de ces signes.

Alors l'apparition des bruits adventices donne une véritable signification aux bruits antérieurement observés.

L'un des premiers bruits qu'on perçoit comme faisant suite à l'affaiblissement du murmure vésiculaire, ce sont les craquements secs. Ces bruits sont tellement caractéristiques qu'on les a désignés sous le nom de râles tuberculeux. Ce sont des crépitations irrégulières comme volume, séparées par des intervalles inégaux qu'on entend particulièrement à l'inspiration et qu'on a comparées au

bruit produit par la distension par l'air d'une vessie sèche (Laennec) au froissement des cheveux entre les doigts. D'abord à peine perceptibles sous la clavicule, dans la fosse sus-épineuse à son tiers interne, ils prennent, au bout d'un certain temps, un volume plus considérable, ils deviennent humides, les bulles sont plus grosses, plus nombreuses, plus régulières, s'entendent presque toujours aux deux temps de la respiration. La fixité de ces râles au sommet des poumons, leur caractère de permanence, de durée, en font un excellent signe du conglomérat des tubercules, ils annoncent leur ramollissement et se transforment *in situ* dans la période prochaine en râles cavernuleux.

Ces râles ne peuvent être confondus avec les crépitations fines, très abondantes et serrées, des râles de congestion qui précèdent ou accompagnent les hémoptysies. On entend encore, d'après Hérard et Cornil, des râles plus gros, plus abondants surtout pendant l'inspiration, ce sont des râles crépitants.

A côté de ces râles, dans leur voisinage, dans un rayon plus étendu, on perçoit des râles sous-crépitants muqueux de la bronchite ordinaire.

Les râles dits craquements secs, craquements humides, finissent par se substituer au murmure vésiculaire, qui disparaît complètement quelquefois. Ils ont aussi ce caractère de former des foyers circonscrits qu'on pourrait dessiner sur la peau ; ils ont une persistance qui fait contraste avec la mobilité, l'inconstance des râles muqueux de la bronchite qui n'empêchent que rarement de percevoir le murmure vésiculaire.

Souvent, dans les points où on entend les craquements, on perçoit encore d'autres bruits, des sibilances, des piaulements inspiratoires, très aigus, discrets, des froissements décrits par Fournet, surtout quand il y a des exsudats pleuraux. Une pleurésie antérieure, qui a coiffé le sommet du poumon d'un exsudat épais qui s'est scléroSé et a absolument fixé ce sommet déjà si peu mobile, peut augmenter singulièrement l'intensité de ces bruits, transmettre la respiration bronchique et faire croire à des lésions plus avancées qu'elles ne le sont en réalité.

Nous avons pu relever trois observations de ce genre où on avait cru à des cavernules en raison du souffle, du volume des bulles, et il n'y avait cependant qu'une infiltration tuberculeuse à peine en voie de ramollissement, recouverte d'une plèvre très épaissie.

Quand la lésion pulmonaire se sclérose, les craquements diminuent d'intensité, deviennent plus rares, isolés, et on ne perçoit bientôt plus aucun bruit : ni râles, ni respiration, le murmure vésiculaire a disparu.

Pendant cette période de l'*accumulation des tubercules crus et miliaires de Laennec, phtisie occulte de Bayle, latente* (Grancher, See), qui deviendra la première période de la phtisie confirmée quand se montreront les bruits adventices, on voit se développer une série de troubles locaux ou généraux qui sont tantôt peu intenses et fournissent néanmoins au diagnostic des signes pour le confirmer, tantôt revêtent une forme bruyante qui absorbe l'attention et masque la maladie principale, nous insisterons plus loin sur ces allures *larvées* de la maladie. Fréquemment, dans le début de la phtisie, la voix est voilée, un peu sourde, elle s'éraille assez facilement et les notes du registre élevé sont altérées. On observe une toux laryngée, sèche ou accompagnée du rejet de quelques mucosités, qui est distincte de la toux pulmonaire, elle est accompagnée de *hem*, comme dans la laryngite granuleuse des arthritiques.

La muqueuse laryngée est rouge, un peu gonflée, surtout au niveau des aryténoïdes, et la muqueuse interaryténoïdienne est infiltrée, un peu œdémateuse — dans la laryngite granuleuse des arthritiques, la muqueuse est plus sèche, plus rouge, il n'y a pas d'œdème. Quelques mucosités sur les cordes vocales, amenées par l'inflammation catarrhale sollicitent la toux dont nous avons parlé.

Cet état peut durer jusqu'à la fin de la maladie sans s'aggraver notablement, ou bien il devance la lésion pulmonaire, on voit alors des ulcérations envahir l'épiglotte, la muqueuse de la cavité laryngienne, les cordes vocales et aller jusqu'à la destruction des cartilages, puis amener la mort soit par l'œdème de la glotte, soit par des abcès tuberculeux, après d'intolérables souffrances qui mettent le patient dans l'impossibilité de s'alimenter.

La bronchite tuberculeuse peut marcher de pair avec l'affection pulmonaire. La toux, dans ce cas, devient plus quinteuse, elle est sollicitée par les efforts d'inspiration, elle se montre dans la première partie de la nuit, puis l'excitabilité réflexe s'atténue et, dans la seconde partie de la nuit, le matin, à la cinquième heure, quand la sécrétion se sera accumulée dans les bronches, elle reparaîtra, elle est alors accompagnée du rejet de crachats mousseux composés de salive et de mucus, mais dans lesquels on ne tardera pas à voir se montrer de petites stries jaunâtres purulentes, puis ils deviendront grisâtres, opaques, lourds et souvent maculés de sang.

On sait que c'est dans ces stries purulentes qu'il faut aller chercher le bacille de Koch. Une parcelle de ce liquide étendue en minces couches sur une lamelle séchée et flambée, colorée à la liqueur de Ziehl, trempée dans de l'acide nitrique au tiers qui le décolore, lavée sans retard dans de l'eau alcoolisée, séchée, colorée

au bleu de méthylène, lavée jusqu'à presque complète disparition du bleu, séchée, éclaircie par une goutte d'essence de giroflée placée dans le baume, montre le bacille en rouge sur un fond bleu. Bien d'autres procédés, qu'il n'y a pas lieu d'indiquer ici, permettent de déceler le bacille de Koch.

Les crachats purulents, opaques, nummulaires, verdâtres, appartiennent à une période plus avancée de la phtisie pulmonaire, ils fourmillent de bacilles. Une lésion extra-pulmonaire qui ne fait guère défaut dans la phtisie pulmonaire chronique aussi bien que dans la forme aiguë, c'est la *pleurésie*. Sur 112 nécropsies, Louis n'a noté qu'une fois l'absence de pleurésie adhésive. La pleurésie s'observe avant que toute apparence de maladie ait affecté le poumon, elle se montre dès le début de la maladie, pendant et à la fin de la maladie. Elle peut être assez limitée pour ne se révéler que par une faible douleur, un point de côté ou même par un léger bruit de frottement que l'observateur a de la tendance à confondre avec les bruits sous-jacents et qu'un examen journalier permet seul de reconnaître. En effet, quand les adhérences se sont établies, plus de bruit de frottements, pas de modifications extérieures, dépression ou aplatissement qui puissent déceler sa présence, excepté cependant dans les sommets où des adhérences épaisses amènent la rétraction des parois. Quand cet épaississement de la plèvre est assez considérable, on peut le reconnaître après une percussion minutieuse et une auscultation soigneuse : les bruits pulmonaires deviendront brusquement plus accentués, plus grossis, mieux transmis à l'oreille, les vibrations thoraciques également. Quand les adhérences occupent toute la surface de la plèvre, on ne peut le préjuger que par les points douloureux multiples qu'a accusés le malade à diverses périodes de son affection.

A gauche, j'ai observé des déplacements du cœur par des adhérences de la plèvre avec la surface externe du péricarde. Peu à peu, le sac péricardique avait été attiré vers l'aisselle gauche ; j'ai trouvé ces adhérences très fréquemment dans les autopsies de tuberculeux. Dans quatre cas que j'avais observés pendant la vie, j'avais été surpris de la disparition presque complète des battements de la pointe, tandis qu'on sentait très énergiquement les battements des oreillettes dans le second espace intercostal gauche. Il me fut facile de prendre le tracé des contractions auriculaires avec le polygraphe tandis que le tracé de la pointe était insaisissable. Le péricarde avait été attiré en haut et en arrière, et, par un mouvement de bascule, la pointe avait été cachée et les oreillettes mises en contact avec la paroi. Il n'y avait pas de liquide dans la plèvre.

Les pleurésies sèches, les fausses membranes végétantes apportent à la constatation exacte des signes de la maladie des modifications notables aussi bien qu'à la marche des lésions pulmonaires. Les uns sont d'avis qu'elles les aggravent, les autres, peut-être plus nombreux, pensent qu'elles favorisent le développement de processus scléreux curateurs. J'aurai à revenir sur ce point à l'occasion des formes larvées pleurales de la phtisie pulmonaire. Celles-là affectent presque toujours la marche d'une pleurésie aiguë.

Les épanchements peu abondants ou même très abondants, séro-fibrineux, séro-purulents, hémorrhagiques, peuvent se produire dans le courant de la phtisie pulmonaire, confirmée par les signes trouvés au sommet des poumons et par l'examen des crachats. Ils ont tantôt une marche aiguë, franche, tantôt insidieuse, ils se résorbent assez rapidement et la tuberculose pulmonaire prend après eux une marche plus lente ou une marche accélérée ; ou bien ils sont très abondants, se résorbent avec lenteur et étreignent le poumon dans un réseau de fausses membranes qui pénètrent dans l'épaisseur de son parenchyme, ils arrêtent le développement du processus tuberculeux[1]. Cependant, il ne faudrait pas trop se fier aux heureux résultats qu'on peut attendre de cette pleurésie favorable : on voit, en effet, survenir quelquefois une congestion pulmonaire mortelle dans le poumon du côté opposé ou se former des thromboses cardiaques qui amènent une mort rapide. Dans quelques cas d'ailleurs, l'épanchement est si promptement abondant qu'il provoque une dyspnée intolérable, menaçante, et qu'il faut pratiquer une ponction.

Ainsi, dans le courant de la phtisie, toutes les modalités de la pleurésie peuvent se produire, et le pronostic de cette complication sur la marche ultérieure de la maladie est loin d'être toujours aussi favorable qu'on l'a prétendu.

Les affections cardiaques sont rares dans le courant de la phtisie[2]. Si à l'autopsie on a découvert un grand nombre de lésions : crétification des valvules, endocardites végétantes, etc., il faut bien reconnaître que la dilatation du cœur droit, l'élargissement de l'infundibulum de l'artère pulmonaire entraînant après eux des signes d'asystolie, sont ceux qui attirent l'attention du clinicien à une période d'ailleurs avancée de la tuberculose pulmonaire, quand le champ de l'hématose est déjà très amoindri par l'infiltration tuberculeuse.

Mais pendant que la phtisie se confirme, que l'infiltration tuber-

[1] Voir Galliard ; *Les pleurésies providentielles.*

[2] *Virchow's Archiv.*, 1896, vol. CVLIV, pag. 150. V. Otto ; *De l'incompatibilité entre les affections cardiaques et la tuberculose pulmonaire.*

culeuse s'étend, que les tubercules se ramollissent, la santé générale accuse le trouble qu'elle subit par le fait de cette infection, à peu d'exceptions près, l'*anémie* se prononce, le teint devient plus pâle. le nombre des globules sanguins est notablement inférieur à la normale, le chiffre de l'hémoglobine est sensiblement abaissé. Holmes croit pouvoir, dès cette période du début, distinguer le sang des tuberculeux de tous les autres. Ce sang présente, dit-il, un excès de leucocytes en état de désintégration et 98 % de phagocytes [1]. M. Holmes a une conception toute particulière du leucocyte, auquel il attribue une constitution variable, suivant les individus. Ces recherches intéressantes ont néanmoins besoin de confirmation.

Un symptôme très habituel, même chez les sujets qui n'ont que des troubles dyspeptiques légers, c'est l'*amaigrissement :* la perte de poids est parfois très rapide ; dans d'autres circonstances, le poids reste stationnaire, malgré le repos, une alimentation abondante. Nous avons sous les yeux actuellement deux jeunes tuberculeux qui, depuis cinq mois, n'ont pas perdu plus de cent grammes, ils ont des craquements humides sous les clavicules et dans la fosse sus-épineuse ; toutefois ils sont émaciés, les muscles ont perdu leur élasticité. Ils sentent que leurs forces sont diminuées. Il y a, dans la manière d'être de ces malades, quelque chose qui indique la souffrance de l'organisme.

Quand le mal n'avance que lentement ou reste stationnaire, on voit, au bout d'un certain temps, le poids se relever ; une malade que nous observons a repris six kilos qu'elle avait perdus et augmenté de cinq kilos en plus ; néanmoins elle n'a plus sa fraîcheur primitive, sa poitrine et ses bras sont restés moins volumineux qu'avant sa maladie, la graisse s'est surtout accumulée à la partie antérieure de l'abdomen, sur les hanches et les fesses. Les bacilles ont beaucoup diminué dans les crachats, ils sont plus courts, mais il y a toujours un foyer sous-épineux, où on entend des craquements humides très abondants et des râles sous-crépitants.

Il y a des sujets qui, à la première période de la tuberculose pulmonaire, ne paraissent avoir aucune fièvre. Cependant le pouls est plus accéléré qu'à l'état normal, ils ont souvent de légers frissons, les pommettes un peu colorées, une légère céphalée ; la paume des mains sèche et un peu chaude [2]. On serait tenté de

[1] Holmes ; *Etude du sang des tuberculeux*, *Medical Record*, n° 1348. Voir aussi : Arrowsmith ; *Modern aspect of tuberculoses*, janvier 1097.

[2] Chrétien ; *Étude clinique et expérimentale sur la fièvre des tuberculeux*. Thèse de Paris, 1896. Steinheil.

Mangin Bocquet ; *La fièvre dans la tuberculose et principalement la fièvre hectique*. Thèse de Paris, 1896. Doin édit.

croire que ces malades, qui mènent leur vie habituelle, n'ont pas de fièvre. Nous avons plusieurs fois relevé, dans la clientèle de ville, la température de ces personnes pendant six mois, un an, et nous avons pu constater toujours une température sous-axillaire plus élevée que la normale. C'était tantôt une température de 37° le matin, 38° le soir, tantôt de 37°,4 le matin et de 38°,2 le soir; jamais la température matinale ne descendait au-dessous de 37° et celle du soir de 38°. C'est l'état su-fébrile de Andral, Grisolle, Jaccoud, Strumpell et la fièvre initiale subjective de Chrétien. Beaucoup de ces malades éprouvent cette chaleur exagérée, avec un grand malaise accompagné d'abattement, vers quatre ou cinq heures de l'après-midi; la nuit ils ont des sueurs au cou, à la région lombaire, aux cuisses. Nous croyons, avec Wunderlich et Sidney-Ringer, Cuffer et Chrétien, que presque tous ces malades ont une fièvre légère. Il est fâcheux que nous ne puissions pas produire, parallèlement à ces modifications de la température, un examen des urines faites à diverses heures de la journée. Chrétien, qui a recherché la toxicité urinaire de ces malades, a constaté que les urines sont hypothermisantes d'autant plus que l'hypothermie de ces malades *augmente*. Au début, cette fièvre peut être continue, intermittente, rémittente, irrégulière, à type renversé. Il est certain qu'à la simple inspection : fréquence du pouls et chaleur à la main, on ne trouve de la fièvre que chez beaucoup moins de malades et qu'on accepte alors la proportion donnée par Louis, qui admet que les trois cinquièmes seulement des malades tuberculeux ont de la fièvre.

Il est d'autres signes qui ont été donnés comme indicateurs de la tuberculose pulmonaire. La présence d'un zona[1] qui indiquerait, neuf fois sur douze, une tuberculose latente.

On a signalé encore dans les urines des principes qui seraient de nature à confirmer le diagnostic de la tuberculose. Les nombreuses analyses d'urine que nous avons pratiquées nous permettent de nous ranger à l'opinion de ceux qui ont soutenu que la sécrétion urinaire n'offre dans bien des cas aucune altération importante. La diminution de l'eau coïncidant avec les sueurs, l'augmentation de l'urée, de l'acide urique pendant la période fébrile, sont assez constants. Certains principes normaux comme les phosphates, sont augmentés d'après Benecke et Teissier de Lyon. Les chlorures sont également en quantité plus grande d'après Burot de Rochefort.

[1] *Presse médicale*, 1897, pag. 1889.

Senator admet également une éliminationplus grande de la chaux.

La présence de l'albumine indiquée depuis longtemps a été de nouveau regardée par M. Teissier[1] comme unf ait très fréquent dans les débuts de la tuberculose. Sans nier la valeur des observations de M. le professeur Teissier, il faut reconnaître que la présence d'une faible quantité d'albumine s'observe dans un très grand nombre de circonstances. Toutes les fois que la nutrition est altérée, que le sang a subi quelques modifications, qu'il y a quelque gêne à la circulation de retour, de la dyspnée. Plus tard, la présence de l'albumine sera attribuée avec raison à des altérations de nature variable des reins, dégénérescence amyloïde, néphrites bacillaires ou non, altération des vaisseaux, thromboses capillaires.

Quant au sucre signalé par Vibert, nous l'avons cherché chez un grand nombre de phtisiques sans en trouver de traces. Vibert ne l'a rencontré d'ailleurs que trois fois sur 50 cas.

Erlich a indiqué une réaction sous le nom de réaction diazoique[2]. Elle est le résultat de l'action de l'acide nitreux sur les amides de la série aromatique. Cette action se manifeste par une coloration écarlate ou rouge orange. Plus tard, la matière colorante rouge se transforme en un corps insoluble vert qui colore en vert drap de billard la couche superficielle des sédiments. Cette réaction se rencontre souvent dans les urines des maladies fébriles, elle a été trouvée constamment dans les urines des rubéoliques, dans les maladies typhiques, elle manque constamment dans la pneumonie, dans la diphtérie. La valeur de cette réaction a été contestée par Penzold et Petri, mais confirmée néanmoins par Escherich et Georgiewsky.

Cette première période de la phtisie avérée, dont nous venons de résumer les principaux signes, a une durée variable. Nous avons déjà dit que la maladie peut s'y arrêter indéfiniment, la sclérose barrer la route à cette invasion et l'anéantir sur place, ou bien, après une suspension d'une longueur variable, le mal peut continuer son œuvre de destruction.

Le plus souvent, dans les phtisies chroniques communes à marche régulière, c'est par une pente insensible que le mal passe de la période de germination à la période de ramollissement[3].

Les craquements humides de la période précédente deviennent plus abondants, plus pressés, plus volumineux : ce sont des râles sous-crépitants, muqueux, mais à bulles plus éclatantes, plus

[1] Communication au Congrès de Lyon, 1895.

[2] G. Sée; *Loc. cit.*, pag. 227.

[3] Hanot; *Marche de la phtisie (Semaine médicale*, 1896).

métalliques, le plus souvent irrégulières, s'entendant dans des points circonscrits, limités dans des régions spéciales : la région sous-claviculaire, la fosse sus et sous-épineuse, la partie moyenne du poumon au voisinage de l'angle de l'omoplate Un progrès nouveau se fait dans le mal ; un certain nombre d'alvéoles ont leurs parois détruites, les produits caséeux se sont liquéfiés, ils forment de petites ulcérations, on perçoit alors un bruit plus considérable, ce sont des râles sous-crépitants à grosses bulles, qui s'entendent sans interruption et auxquels Hirtz a donné le nom de râles cavernuleux. Quand l'ulcération se sera élargie, étendue, qu'il se sera formé une cavité contenant une certaine quantité de liquide dans laquelle une bronchiole fera pénétrer de l'air, on entendra de grosses crépitations, un bruit tumultueux de bulles d'air éclatant dans un liquide, qu'on appelle râles caverneux.

Dans les points où on a constaté ces râles cavernuleux, la respiration a disparu, celle que l'on perçoit appartient aux tissus avoisinants moins altérés. Cette respiration est remplacée par de la respiration bronchique appelée aussi respiration soufflante. Le retentissement de la voix, de la toux est bronchophonique. Quelquefois même, cette bronchophonie prend un caractère spécial, quand le tissu pulmonaire avoisinant est condensé, elle devient retentissante, elle affecte même des caractères de broncho-œgophonie ; si une lame vibrante, liquide ou coagulum, est interposée entre l'oreille et le poumon, les vibrations vocales sont exagérées.

L'autre poumon est souvent indemne, mais alors on y entend une respiration exagérée, quelquefois des râles sibilants, quelques fines bulles de congestion.

Quand les deux poumons sont pris, ils le sont à des degrés inégaux la plupart du temps ; si on perçoit des craquements secs sous une clavicule, sous l'autre on trouve des râles caverneux, enfin il peut se faire, comme le signale Marfan (Traité de méd., page 654) et comme nous l'avons vu nous-même à plusieurs reprises, que l'ulcération marche assez rapidement à la partie moyenne et postérieure d'un poumon, tandis que les sommets ne présentent que des craquements secs ou des craquements humides.

Très fréquemment, la bronchite mêle ses râles à ceux des ulcérations tuberculeuses, la congestion pérituberculeuse également, et on peut ainsi être trompé sur la véritable étendue de la lésion pulmonaire, qu'on ne peut juger exactement que lorsque les deux complications se sont améliorées.

L'emphysème développé autour des lésions tuberculeuses et

étendues à une grande partie du poumon masque au contraire les lésions et en dissimule quelquefois complètement les signes.

La formation des cavernes se traduit par des troubles fonctionnels spéciaux.

La toux a perdu son caractère de sècheresse, mais elle n'est pas moins fréquente avec des quintes, quelquefois elle prend une rudesse, une raucité toute particulière surtout quand le larynx est atteint, elle devient même douloureuse.

L'expectoration s'est particulièrement modifiée : aux crachats composés de salive et de mucus ont succédé des crachats striés de jaune, quelquefois mélangés de matières blanchâtres ressemblant à du riz cuit et qui n'ont ni la forme arrondie, ni l'aspect gommeux, transparent des crachats perlés de l'asthme ou de la laryngite chronique, ni l'aspect jaunâtre des crachats caséeux et la fétidité des concrétions amygdaliennes.

Ces crachats disparaissent pour faire place à d'autres qui ne contiennent que du muco-pus (Grancher, Hutinel ; *Diction. encyclop.*, pag. 728). Ceux-ci sont jaune verdâtre, baignent dans un liquide séreux, ils sont lourds, légèrement déchiquetés sur les bords ou parfaitement ronds et comparés pour cette raison à des pièces de monnaie, crachats nummulaires. On les a cru caractéristiques de la phtisie pulmonaire, mais Louis, Chomel, Hérard et Cornil ont bien montré qu'ils s'observent dans certains catarrhes purulents des bronches comme dans la rougeole. Nous les avons vus dans la grippe, dans les catarrhes du naso-pharynx avec empyème des sinus maxillaires.

Les malades se plaignent de la saveur fade des crachats, qui devient quelquefois nauséeuse dans la période des cavernes, ils ont aussi une saveur sucrée et une fétidité qui rappelle celle des crachats des dilatations bronchiques.

L'expectoration est variable comme qualité dans les différentes périodes de la maladie, mais c'est dans cette période de ramollissement qu'elle est le plus abondante. Quand cette abondance est exagérée, que le malade remplit en quelques heures une demi-cuvette, le pronostic serait plus grave (Louis, Jaccoud). Les crachats des phtisiques ont une composition chimique spéciale, qui a été très bien étudiée par Daremberg. Ils renferment plus de matières solides et de mucine que ceux de la bronchite, moins de matières extractives et d'albumine que ceux des pneumoniques ; on y a signalé des produits divers: lecithine, glycogène, ferment analogue à la trypsine (Escherich), peptone (Marfan, Roger). Au point de vue histologique, ils renferment des cellules d'épithélium pavimenteux de la bouche

et du pharynx, des cellules cylindriques avec ou dépourvues de leurs cils vibratiles, modifiés, à l'état de physalides, des globules de pus, des globules de sang, des gouttelettes de graisse, des cristaux de cholestérine, des matières minérales ou végétales. Un des éléments les plus importants, c'est la présence de fibres élastiques qu'on ne retrouve dans aucune autre lésion que dans la gangrène et l'infarctus hémoptoïque. Après avoir dissous les crachats à l'aide de la sonde caustique, on les trouve au fond du verre conique où ils ont été traités ; on les colore avec le picrocarmin, qui teinte en rose les diverses cellules ou fragments de cellules et en jaune les fibres élastiques qui sont à double contour, branchus, contournées en spirale; on peut les colorer par la fuchsine et traiter par l'acide acétique (M. Duval), ou par la soude caustique et l'éosine (Balzer). Enfin c'est dans les crachats qu'on retrouve abondamment des bacilles de Koch et d'autres bacilles variables avec l'état des bronches et des poumons vivants avec eux. Les crachats contiennent peu de tuberculine et sont d'une toxicité assez faible (Roger, Marfan et Lenoir). Quoique l'hémoptysie ne soit pas absolument coutumière de cette période, cependant on ne laisse pas que de l'observer assez souvent. Il est très difficile de dire le pronostic qu'on peut tirer de ce symptôme; on voit des malades qui, après quelques hémoptysies, sont améliorés et d'autres au contraire, chez lesquels chaque hémoptysie est le signe d'une aggravation, d'une extension du processus tuberculeux.

Il est également impossible de dire, quand on n'a pas le poumon sous les yeux, s'il s'agit de la fluxion périphymique de Peter, ou de vaisseaux dilatés, anévrismaux qui se déchirent (G. Sée).

Nous croyons comme M. Marfan (*Traité de Médecine*, pag. 656) que le pronostic de cette hémoptysie est marqué par l'état pyrétique ou apyrétique du sujet, cette appréciation concorde tout à fait avec nos observations.

Mais c'est surtout l'état général qui a subi une atteinte grave.

S'il est des sujets qui trompent absolument un œil exercé et chez lesquels l'aspect floride (phtisie floride) ne permet pas de reconnaître au premier abord la lésion grave dont ils sont atteints, il faut reconnaître que c'est l'infime minorité. Nous avons cité plus haut les observations de Queyrat à la Société médicale des hôpitaux (juillet, 1897), M. DuCazal ajoutait que la persistance de l'embonpoint chez les tuberculeux est relativement fréquente mais qu'il n'en était pas de même de l'intégrité du système musculaire ; quoiqu'il eût fait récemment l'autopsie d'un athlète mort tuberculeux. Ces observations ont été confirmées par MM. Chauffard et Debove. A l'hôpital nous n'avons que très exceptionnellement constaté de pareils faits,

et ceux que nous avons vus dans la clientèle civile n'étaient pas des tuberculeux en activité de tuberculose ; ils paraissaient être dans une période d'accalmie, la plupart prenaient de l'arsenic, étaient suralimentés et soumis au repos. Des malades qui paraissaient avoir meilleure mine, qui avaient augmenté de poids, qui avaient pris de l'embonpoint, en réalité, pesés soigneusement, n'avaient pas accru leur poids de 500 gram. — 1 kilog. au plus.

La force musculaire est manifestement diminuée ; si la graisse a augmenté, les muscles sont amaigris, moins vigoureux, des efforts peu considérables amènent la fatigue, l'anhélation ; ils se sentent faibles. Si les troubles dyspeptiques se sont améliorés, s'ils ne vomissent pas, la nourriture ne leur « *profite pas* ». L'estomac est souvent dilaté, douloureux à la pression ; la diarrhée survient assez facilement avec les caractères d'une diarrhée catarrhale, mais dès cette période elle s'établit d'une façon permanente, affectant la forme de la diarrhée tuberculeuse ; il est rare alors qu'elle ne persiste pas jusqu'à la fin, devenant pour le malade une cause d'affaiblissement rapide. Elle peut cependant s'arrêter apres cinq mois de durée, à l'aide d'un traitement approprié, comme nous l'avons vu, et alors l'état général du malade s'amende d'une façon surprenante.

La *menstruation* se suspend fréquemment dans cette période, et chez certaines malades une métrite muco-purulente lui succède, chez d'autres femmes l'écoulement menstruel est seulement diminué.

La fièvre s'exagère, ou, si elle avait manqué dans la première période, elle survient dans celle-ci presque toujours sous forme d'accès quotidiens qui débutent à quatre heures du soir par un léger frissonnement, de la céphalalgie, de la sécheresse de la paume de la main. Cet accès dure jusqu'à sept heures du soir et se termine dans le milieu de la nuit par des sueurs plus ou moins abondantes. La température sous l'aisselle atteint 38°,5 et jusqu'à 40°.

La fièvre affecte des types divers souvent biquotidiens ; outre l'accès du soir, on constate un accès vers midi ; elle peut être intermittente, tierce, double tierce, continue, à type renversé avec exaspération matinale.

La forme pyrétique de la phtisie chronique est beaucoup plus grave que la forme apyrétique ; elle indique la persistance des poussées granuleuses, l'extension de la maladie (Grancher, Hutinel), elle est grave aussi parce qu'elle augmente la combustion, elle exagère les dépenses de l'organisme [1]. Sa signification est encore

[1] Voir les thèses citées plus haut de Chrétien, de Mangin-Bocquet.

grave parce qu'elle indique un empoisonnement général par l'effet des toxines tuberculeuses (Marfan).

Maffuci a extrait des bacilles tuberculeux morts un poison qui n'est pas détruit par une température de 70° et qui a sur le cobaye une action cachectisante morbide. Cette étude sur les produits des bacilles morts a été reprise, en France, par Strauss et Gamaleia, par Prudden et Hodenpyl, en Amérique ; puis par Grancher et Ledoux Lebard, enfin par Manicatide. M. Jules Auclair est parti de ses travaux [1] pour faire, dans le laboratoire de M. le professeur Grancher, une étude expérimentale sur les poisons du bacille tuberculeux humain, dont il a tiré d'intéressants résultats.

Le pouls est toujours fréquent, dans quelques cas assez rares il s'élève seulement de dix à vingt pulsations au-dessus du pouls normal de l'individu et ne dépasse pas 90 ; mais, le plus souvent, il est au delà de 100, il s'élève à 120 et à 130. Il est souvent dicrote, sa tension paraît augmentée, mais il est très dépressible et fuit sous le doigt qui le comprime.

Des *sueurs profuses* à la moindre fatigue après un accès, après quelques instants de sommeil dans la journée, vers la fin de la nuit (sueurs nocturnes), viennent encore ajouter à la faiblesse du pauvre malade. — Est-ce dû à une lésion du grand sympathique, à une intoxication générale du sujet ? Mais comment expliquer avec ces hypothèses les sueurs unilatérales, comment expliquer la suppression de la sueur par de légères lotions fraîches et astringentes ? De plus il y a des tuberculeux qui ne suent pas ou que très légèrement. Des sudamina, des érythèmes sudoraux s'observent chez quelques-uns de ceux qui ont les sueurs les plus abondantes.

C'est alors qu'épuisés par les divers troubles que nous venons d'énumérer, la physionomie trahit le mal auquel est en proie le malade.

Les fébricitants tuberculeux ne sont guère florides. Les yeux abattus, les pommettes colorées surtout au moment de l'accès, la figure hâve, les joues creuses, la peau jaune, terreuse, le corps courbé et amaigri, tel est l'aspect que revêt l'extérieur de ces malades à cette période de la phtisie. Il est alors curieux d'observer les modifications que les injections de morphine méthodiquement pratiquées donnent à ces malades. L'œil brillant, l'entrain, la viva-

[1] Jules Auclair ; *Etude expérimentale sur les poisons du bacille tuberculeux humain*. Paris, Steinheil, éditeur.

Voir aussi la communication au Congrès de Moscou de 1897, des Drs Kinia, Poupé et Vesely. *Histologie et morphologie du bacille de la tuberculose.*

cité, l'énergie, font place à l'œil atone, à l'abattement, à la torpeur qu'ils présentaient avant l'injection de morphine. Nous avons eu l'occasion d'observer deux malades qui, renseignés sur la nature de leur mal, n'avaient pas voulu faire d'autre médication et s'étaient appliqués à étudier l'action de la morphine dont ils n'usaient que pour calmer leur toux, leur donner du sommeil, réveiller leur énergie et leur procurer une force factice.

L'insomnie n'est pas, en effet, un des moindres maux des phtisiques. Accablés de lassitude, désireux d'échapper à la toux, qui ne leur laisse que de courts instants de repos, aux pensées sinistres qui traversent leur esprit en présence de cette bronchite qui ne guérit pas, de ces forces qui vont sans cesse déclinant, — car tous n'ont pas l'illusion qui leur fait espérer une prochaine guérison et concevoir de lointains projets, ils demandent avec instance ce sommeil qui va leur donner quelques instants de répit et d'oubli.

C'est donc la main forcée que le médecin, malgré les inconvénients de la médication opiacée, est obligé d'y recourir.

Au bout d'un temps variable, car tout est variable dans cette phtisie chronique, mais qui correspond au quatrième ou au cinquième mois du ramollissement, à un an depuis le début dans la phtisie régulière manifeste, dans la phtisie normale, chez des sujets de 15 à 30 ans, la tuberculose pulmonaire arrive à la troisième période, période des cavernes.

L'ensemble des signes fonctionnels de cette période a reçu de M. Jaccoud le nom de signes cavitaires. Le thorax, amaigri, laisse voir la saillie des côtes entre lesquelles sont des dépressions causées par la disparition du tissu cellulaire sous-cutané, par l'atrophie des muscles intercostaux, causée par de véritables névrites (Grancher, Hutinel) et par le voisinage de la plèvre enflammée. Sous une des clavicules une dépression manifeste très caractéristique d'après Hérard, Cornil et Hanot, amenée par l'affaissement des poumons, à la rétraction des néo-membranes pleurales sous-jacentes à la pression atmosphérique jointe à l'atrophie des pectoraux à l'immobilité des côtes supérieures, donne au thorax du phtisique de la troisième période un aspect particulier. Sous cette dépression on trouve une augmentation des vibrations vocales due à l'induration du tissu pulmonaire et aux adhérences avec la plèvre qui conduisent mieux le son. Quand la paroi est mince, la caverne vaste, dispositions qui permettent de la rapprocher d'un pneumothorax limité, la vibration vocale est abolie. Il est vrai que dans le pneumothorax on peut percevoir des vibrations vocales quand celles-ci, par l'effet d'adhérences, lui sont transmises par le côté sain. Il faut alors recourir à

d'autres signes pour faire le diagnostic du pneumothorax. Ce diagnostic est délicat, mais la succussion, la percussion de deux pièces de monnaie l'une contre l'autre appliquée à la partie postérieure du thorax pendant qu'on ausculte en avant, et d'autres signes, contribuent à la découverte de la nature de la lésion. La percussion donne lieu à des bruits variés : son obscur ou mat, son tympanique, bruit de pot fêlé.

Le son mat s'observe quand la caverne est petite, que l'extrémité supérieure du poumon est coiffée d'épaisses fausses membranes. Le son tympanique indiqué par Skoda a été bien étudié par Wintrich[1]. Pour que ce son soit perçu, il faut que la caverne ait les dimensions d'une grosse noix. Ce son a une tonalité musicale qui est susceptible de se modifier dans les conditions suivantes :

1° Il disparaît dès que la caverne est pleine et réapparaît quand la caverne est vide ; 2° Dans les inspirations profondes, la hauteur du son tympanique s'elève et s'abaisse pendant l'expiration ; 3° Le son tympanique s'élève quand la bouche est ouverte et s'abaisse quand elle est fermée. M. Gerhardt a fait remarquer que le son tympanique disparaît quand par un changement de position le liquide de la caverne vient à boucher l'orifice de la bronche qui s'ouvre dans cette cavité ; 4° Enfin ce son peut varier sans tenir compte de l'ouverture de la bouche du sujet suivant la position qu'on lui fait prendre. Le son est plus grave dans la position assise que dans la position couchée — le signe contraire n'a pas de valeur — c'est le signe de Gerhardt. La tonalité tympanique est d'autant plus élevée que le diamètre de la cavité est plus court. Ce signe peut permettre d'apprécier la forme de l'excavation.

Quand la caverne est lisse, superficielle, que ses parois sont résistantes, qu'elle atteint au moins six centimètres, la consonnance qui ressemble au bruit que l'on produit en frappant une cruche vide, prend le nom de son amphorique, c'est quelquefois un bruit d'airain, comme celui du pneumothorax, comme l'a fait remarquer Trousseau.

On entend encore le bruit de pot fêlé qui nécessite, pour être réellement attribué à la caverne, que les doigts soient exactement et minutieusement appliqués sur la poitrine, sans même l'interposition de poils un peu épais, qu'il soit augmenté par de larges inspirations et recherché, la bouche restant ouverte. On l'observe dans la pleurésie et dans la pneumonie.

Dans les cavernes, quand l'air pénètre facilement, on perçoit un

[1] *Traité du Diagnostic médical* d'Eichhort, traduction, pag. 195 et suiv.

souffle semblable à celui qu'on produit quand on souffle dans les deux mains fermées. Il fait défaut quand la caverne est pleine ou la bronche qui y pénètre oblitérée. Le son amphorique, métallique, s'observe dans les mêmes conditions que les bruits ainsi dénommés.

Les râles que l'on entend au niveau de ces cavernes ont l'exagération de ceux qui ont été constatés dans la période de ramollissement : ce sont de gros râles muqueux à bulles inégales qu'on entend sans interruption à l'aspiration et à l'expiration ; quand ils prennent un volume plus considérable, qu'ils ont un caractère de continuité plus marqué, qu'ils ressemblent au bruit de l'air refoulé à l'aide d'un tube dans un liquide un peu épais, ils prennent le nom de gargouillement. Quand la caverne est vaste, qu'elle siège à gauche, les râles sont exagérés par les contractions du cœur (Hérard et Cornil). Ils s'entendent parfois à distance et les malades en ont conscience.

Au niveau des cavernes, la toux est éclatante, le retentissement de la voix est également très exagéré, Si la caverne est pleine, c'est une bronchophonie forte à timbre plus élevé que dans la pneumonie ; si la caverne est vide et surtout quand ses parois sont minces, le son arrive à l'oreille net, précis, on ne perd pas un mot des paroles prononcées par le malade, il semble qu'il parle à l'oreille de celui qui ausculte, — c'est la pectoriloquie. — Si le malade parle à voix basse, le son arrive soufflé à l'oreille, c'est la pectoriloquie aphone de Laennec, Bacelli, voix soufflée de Voillez, chuchotement de Skoda, dont la valeur est beaucoup moindre, car elle est perçue quand il y a simple augmentation de densité du poumon dans la pleurésie, dans la pneumonie, dans la première période de la tuberculose pulmonaire.

Généralement, quand les cavernes sont formées, la toux devient plus fréquente, plus rauque surtout, ce qui n'est pas rare, s'il existe des complications laryngées ; elle se montre particulièrement vers la fin de la journée, le matin au réveil et, après un sommeil de quelques heures, la nuit.

Cette toux est suivie du rejet de crachats grisâtres, formant au fond du crachoir une purée verdâtre, tenace, très adhérente[1].

L'évacuation des crachats est quelquefois brusque et si abondante qu'on pourrait croire à l'irruption subite du pus dans les bronches comme dans les vomiques.

Sous une influence morbide ou quand les forces du malade sont très affaiblies, cette sécrétion se ralentit, diminue très notablement.

[1] Voir G. Daremberg; *De l'expectoration dans la phtisie pulmonaire*, thèse de Paris, 1876, pag. 14 et suiv.

On voit même des malades ayant d'assez volumineuses cavernes, qui crachent fort peu.

La dyspnée est en raison directe de l'étendue des lésions, qui ne sont pas bornées à la formation de la caverne, mais encore à la bronchite, à la bronchopneumonie et aux affections pleurales. Dans ce cas la respiration est accélérée au repos, quelques malades même étouffent et surtout quand ils font le moindre mouvement, ils sont alors dans une anhélation complète et cyanosés ; la fièvre est continue, rémittente le plus souvent, et c'est à peine s'il y a quelques dixièmes de degré entre le matin et le soir ; dans d'autres cas, l'élévation vespérale dépasse la température du matin de deux degrés ; cette élévation est précédée de petits frissons et terminée par des sueurs abondantes, c'est la fièvre hectique des anciens, la fièvre de résorption de M. Jaccoud. Le pouls est toujours très fréquent, petit. Quand l'hecticité est complète, la température s'abaisse, marque au plus 38° et le malade s'éteint dans l'hypothermie.

C'est un triste et navrant spectacle qu'offrent ces malades cadavérisés avant leur fin. D'une maigreur effrayante, pâles, les lèvres cyanosées, cyanose plus visible encore aux doigts, dont les extrémités sont renflées en massue (doigts hippocratiques), sans force, presque sans voix, incessamment tourmentés par la toux, qui provoque encore le rejet de quelques aliments qu'ils ont pris, épuisés par une diarrhée muqueuse, muco-sanguinolente, on les voit garder encore l'espérance d'une guérison prochaine et faire des projets d'avenir. Malheureusement, ce délire optimiste n'est pas général, quelques-uns deviennent irritables, colères, exigeants et sans pitié pour ceux qui dépensent pour eux leur dévouement et leur vie ; d'autres, plus clairvoyants, constatent, au milieu des regrets de quitter la vie, les progrès rapides du mal inexorable.

Les fonctions digestives sont tout à fait troublées, l'inappétence est complète et souvent les aliments sont rejetés par les vomissements ou par les selles, après avoir été incomplètement digérés. La langue est rouge et lisse, la bouche est envahie par le muguet.

Sur la peau le pityriasis versicolor (Aufrecht), les taches pigmentaires (O. Jeannin) se sont multipliées, elles prennent une couleur brune spéciale (chloasma phtisicorum), des taches de purpura, l'œdème des membres inférieurs, les phlegmatia alba dolens, qui avaient fait leur apparition dès la première période, se produisent de nouveau, des eschares au sacrum qui rendent à ces malheureux le séjour du lit presque impossible sont les accidents habituels de cette période cachectique. Tourmentés par des douleurs dans la

poitrine, le long du rachis, dans la continuité des membres inférieurs (mélalgie)), par des sensations de brûlures qui sont accompagnées d'élévation de la température locale, ils n'ont ni trêve, ni repos. La mort survient quelquefois sans secousses, après une courte asphyxie, après une hémoptysie terminale abondante qui tue par asphyxie et par anémie, ou bien c'est une embolie, la dilatation du cœur droit, un épanchement dans le péricarde ou une des nombreuses complications qui surgissent dans le courant de la maladie soit du côté des poumons, des séreuses, du système nerveux, du tube digestif ou des organes génito-urinaires [1].

A côté de ces caverneux qui périssent comme nous venons de le voir ou minés par la fièvre dans une consomption graduelle, il en est d'autres apyrétiques, chez lesquels la découverte d'une caverne est une surprise. Ils ont de l'embonpoint, ils se livrent à des occupations quelquefois fatigantes, puisqu'on a vu des forts de la halle continuer dans cet état leur rude métier ; ils toussent peu, crachent peu, mangent, dorment, quelques-uns même continuent à se livrer à ces excès qui, d'ailleurs, ne sont pas de longue durée.

S'il était difficile tout à l'heure d'indiquer pour les caverneux fébricitants le moment où ils succomberont, pour ceux-ci le pronostic est encore plus difficile à formuler. Tantôt c'est une maladie accidentelle imprévue qui les emportera, tantôt une poussée de tuberculose miliaire aiguë. Une mort subite, rapide, dans une sorte de syncope: montre la réserve que commande le pronostic de ces irréguliers de la phtisie.

« Presque toujours, il survient tôt ou tard des incidents ou des complications (Grancher, Hutinel) ».

Nous nous contenterons de les signaler pour ne pas augmenter outre mesure l'étendue de ce travail.

Dans l'appareil pulmonaire, du larynx à la plèvre, il n'est pas un organe, un tissu qui ne puisse associer ces manifestations morbides, qu'elles soient simples ou bacillaires, à celles de la tuberculose. Les premières s'amendent, disparaissent et montrent bien par leurs caractères temporaires qu'elles n'avaient aucune parenté avec la tuberculose. Il est vrai qu'elles peuvent préparer le champ à une nouvelle poussée granuleuse qui surgira plus tard ou bien elles annoncent l'extension de la poussée granuleuse. La congestion est le symptôme qui s'observe le plus souvent : Des râles crépitants fins, des râles sous crépitants, un point douloureux, une hémoptysie, une dyspnée plus ou moins intense. Les accidents s'arrêtent,

[1] André Moussous; *De la mort chez les tuberculeux* (Thèse agrég. 1886).

rétrogradent, la phtisie continue sa marche lente ou bien on constate une extension notable du mal primitif.

Des retours offensifs réitérés marquent nettement chez quelques malades l'aggravation et le passage des tubercules crus à la période de ramollissement.

Quand l'accident prend la forme d'une broncho-pneumonie, il est plus grave. Des râles sous-crépitants du souffle de la bronchoégophonie et submatité sont les signes par lesquels se traduit cette complication. Elle est toujours d'un fâcheux pronostic, car, alors même que le bacille est étranger à son développement, elle n'en deviendra pas moins un terrain qu'il envahira plus facilement et dans lequel se développera plus aisément la pneumonie caséeuse.

La bronchite capillaire, avec ses râles disséminés de toutes dimensions, la diminution de la contractilité pulmonaire, s'annoncent par une dyspnée intense, une face cyanosée qui met rapidement la vie en danger. Si ces accès ne sont pas toujours mortels, ils n'en sont pas moins de fâcheux augure, car ils sont l'expression de poussées granuliques.

Il se fait du côté des poumons des accidents *pneumoniques* qui répondent à des lésions diverses. Des pneumonies franches signalées depuis longtemps par Louis, Grisolle, Valshe, avec l'allure, la physionomie de ces pneumonies, frissons, point de côté, râles crépitants, souffle, bronchophonie, expectoration jus de pruneau, évolution en 7 jours. La présence d'abondants pneumocoques à côté des bacilles, confirme cette espèce de pneumonie. Elle se résout à peu près comme d'ordinaire ou sa résolution est lente et traînante, et la tuberculose a gagné du côté atteint par l'inflammation.

La pneumonie à bacille de Koch a quelquefois le début franc ; le point de côté, la fièvre, la matité, mais il y a surtout des râles sous-crépitants mêlés aux crépitants, à du souffle, le retentissement de la voix est plutôt œgophonique, l'expectoration, jaunâtre, purulente, est mélangée à des crachats hémoptoïques. La résolution n'est qu'incomplète, le bloc s'indure puis se ramollit, la fièvre de résorption et des bruits cavitaires annoncent l'ulcération pulmonaire. M. Jaccoud a décrit une broncho-alvéolite fibrineuse ; c'est un mélange de pneumonie franche ou de bronchite avec rejet de produits fibrineux pleins ou tubulaires.

La bronchite est presque la compagne obligée de la phtisie, mais parfois elle survient par accès aigus sous l'influence du plus léger refroidissement, par contagion et sans motifs. Elle augmente la toux, l'expectoration, la fièvre s'établit en permanence ou se dissipe non

sans quelques difficultés après avoir affaibli le malade et contribué à l'extension du bacille dans le poumon.

Walshe a vu la trachéite ulcéreuse caractérisée par une douleur derrière le sternum, une sensation de brûlure en ce point, de petites hémoptysies.

L'emphysème peut affecter différentes formes, nous aurons occasion de revenir sur l'une d'elles. Il se montre quelquefois dès le début de la tuberculose, augmente avec elle et en masque les signes. Dans d'autres circonstances, il est plus circonscrit et se montre avec la bronchite et au voisinage des points atteints, il augmente la dyspnée, explique les accès d'asthme qu'on voit surgir chez ces malades.

La gangrène pulmonaire est excessivement rare, au moins pour les mortifications étendues du poumon, les cas en ont été réunis dans la thèse de Liaudier[1]. Il n'en est pas de même des gangrènes circonscrites qui chez les tuberculeux diabétiques s'observent quelquefois.

Nous avons déjà dit que la pleurésie sèche, qui amène l'adhérence des poumons à la paroi, est une lésion presque constante de la tuberculose et que le plus souvent elle passe presque inaperçue.

Il n'en est pas de même quand la pleurésie s'accompagne d'épanchement. Affectant tour à tour la forme unilatérale, double, insidieuse, aiguë d'emblée, chronique, elle rend le diagnostic hésitant, cache le développement des tubercules pulmonaires, en arrête la marche ; nous aurons lieu d'y insister plus loin.

La nature du liquide est tour à tour séreuse, séro-fibrineuse, purulente et hémorrhagique.

On ne saurait dire précisément, aucune statistique ne l'ayant nettement établi, si la pleurésie purulente est fréquente dans la tuberculose. Il est incontestable cependant que quand on consulte un certain nombre de médecins sur la nature des pleurésies qu'ils ont observées, ils ont rarement vu des pleurésies purulentes et des pleurésies hémorrhagiques et beaucoup plus de pleurésies séreuses et séro-purulentes. Or, on compte que 70 % au moins des pleurésies sont tuberculeuses. Donc, si les pleurésies tuberculeuses étaient fréquemment purulentes, comment n'observerait-on pas plus fréquemment des pleurésies de cette nature ? Nous sommes disposé à nous ranger à l'avis de Dieulafoy, qui croit que les pleurésies purulentes sont rarement tuberculeuses.

[1] Liaudier ; *De la gangrène pulmonaire* Thèse de Paris, 1880.

La pleurésie hémorrhagique est également exceptionnelle, elle est annoncée par un teint cachectique, un amaigrissement rapide, et elle entraîne une mort assez prompte (Moutad-Martin).

Beaucoup de pleurésies tuberculeuses, sinon la plupart, ont l'allure des pleurésies subaiguës avec une fièvre modérée, un point de côté peu intense, un épanchement moyen. Le pneumothorax est un accident assez fréquent de la phtisie. Quelquefois il se produit dans des cavités circonscrites de la plèvre et échappe à un examen qui ne serait pas très attentif.

Dans d'autres circonstances, il occupe tout un côté; quand il se produit des deux côtés à la fois, il entraîne rapidement la mort du sujet.

La perforation a lieu habituellement à la partie postéro-latérale du poumon tantôt à la première, tantôt à la seconde période ou à la période cavitaire, entre la troisième et la sixième côte.

Cette perforation s'accompagne d'un épanchement pleurétique séreux ou séro-purulent. Il s'enkyste ou s'ouvre au dehors.

L'hydro-pneumothorax a quelquefois exercé une action favorable sur la maladie en en arrêtant la marche.

L'adénopathie trachéo bronchique est un fait habituel dans le courant de la tuberculose, mais ce n'est que dans les cas de compression des bronches ou des rameaux du pneumogastrique qu'elle attire l'attention : toux sèche, quinteuse, coqueluchoïde, voix voilée, rauque, tirage susternal. Une zone de matité de la septième cervicale à la quatrième dorsale avec augmentation des vibrations thoraciques sont les signes ordinaires de la présence de ces masses ganglionnaires à la racine des poumons, le long de la trachée et qu'on retrouve jusque dans la région sus claviculaire et le long du larynx (Gueneau de Mussy, Barety).

Si les phénomènes s'aggravent : la dyspnée éclate en paroxysmes, la voix devient aphone, l'inspiration se fait jusqu'à l'asphyxie avec un sifflement qui rappelle l'œdème de la glotte, la face est cyanosée, bouffie. La mort survient par asphyxie aiguë ou progressive ou par hémorrhagie.

La compression des tuyaux bronchiques jette une grande perturbation dans l'auscultation des sommets des poumons.

Le larynx est rarement indemne dans la tuberculose. dans les cas les plus simples, les plus ordinaires, on trouve un catarrhe du larynx qui a débuté par les aryténoïdes, il marche de pair avec les lésions pulmonaires.

Il en est autrement dans d'autres cas : épiglotte, cordes vocales, muqueuse, et plus tard, muscles et cartilages sont envahis par le tubercule.

L'intensité, la violence des accidents de la laryngite ulcéreuse, priment tout, et ils entraînent la mort du sujet avant que la lésion pulmonaire ait parcouru ses phases. La voix s'altère, devient rauque, puis disparaît, une toux incessante torture les malades, qui rendent avec les plus grandes difficultés quelques crachats de muco-pus teintés de sang. La déglutition est difficile, tellement douloureuse qu'elle détermine un spasme des muscles pharyngiens. Cette douleur atroce retentit dans les oreilles, que les malades compriment fortement au moment de la déglutition pour calmer leur souffrance.

Malgré des précautions infinies, un peu de liquide pénètre dans le pharynx, sollicite la toux, un accès d'asphyxie et le rejet des aliments contenus dans l'estomac.

Quelques malades refusent de s'alimenter et meurent de faim, d'autres, après des accès de dyspnée causée par la sténose laryngée, meurent dans un de ces accès ; enfin d'autres succombent à l'œdème de la glotte.

Si la marche est plus lente, une suppuration nécrosique détermine l'anéantissement du larynx et l'obligation de faire une trachéotomie sous peine de mort immédiate (Isambert).

Les troubles gastro-intestinaux sont d'une extrême fréquence dans la phtisie pulmonaire. Il est rare de voir les malades conserver un bon appétit, une digestion normale. La régularité, la bonne exécution de ces fonctions aident singulièrement au rétablissement des malades, et on les voit souvent disparaître et réapparaître avec l'aggravation ou l'amélioration de la maladie. L'appétit devient irrégulier, capricieux, bizarre, l'estomac est douloureux, il se fait des régurgitations acides, des nausées, des vomiturițions avec rejet des aliments à peine digérés. Inertie gastrique et insuffisance chlorhydrique caractérisent essentiellement cet état. Il est d'autres formes qui évoluent en suspendant pour ainsi dire la marche des tubercules pulmonaires et que nous étudierons aux formes larvées.

Quand l'estomac s'ulcère ou que ses parois sont en état de dégénérescence, les symptômes gastriques qui ne diffèrent pas de ceux qu'amènent ces lésions en dehors de la tuberculose donnent à la maladie une gravité exceptionnelle qui mène rapidement ces malheureux à leur fin.

La diarrhée est un phénomène si constant de la tuberculose que Louis la considérait plutôt comme un symptôme que comme une complication [1].

[1] P.-C.-A. Louis ; *Recherches anatomiques, pathologiques et thérapeutiques sur la phtisie*. 2e édit., 1843, pag. 265.

Quand elle est intense, on la voit arrêter les sueurs et tempérer les phénomènes pulmonaires.

Elle a des origines diverses : tantôt il faut y voir l'expression d'une mauvaise digestion gastrique qui laisse arriver dans l'intestin des matières incomplètement digérées, qui y font naître des fermentations déterminant du catarrhe intestinal, tantôt c'est une conséquence d'une altération hépatique ou d'une altération rénale, peut-être aussi de l'action des toxines et de l'évolution des bacilles tuberculeux sur la muqueuse intestinale.

De là une variété grande dans les matières diarrhéiques, matières incomplètement digérées, mucosités, quand le colon est atteint, bile et mucosités, selles rougeâtres, ocreuses, sanguinolentes très fétides quand il y a des ulcérations. Des coliques précèdent quelquefois ces évacuations, qui peuvent se renouveler très fréquemment dans la journée ou se borner à une selle très abondante à la fin de la nuit. L'abdomen est souvent météorisé et fait entendre d'incessants gargouillements, la palpation y révèle des points douloureux, indices de petites tumeurs ganglionnaires.

Quand la diarrhée est due à l'ulcération tuberculeuse du gros intestin, elle prend un aspect dysentériforme, c'est du mucus mêlé de pus, de sang, dont l'expulsion est souvent douloureuse.

On s'est étonné quelquefois de l'abondance des matières rendues, en dehors même des diarrhées colliquatives ; celles-ci, qui surviennent à la période ultime de la maladie, se caractérisent[1] : 1° par l'absence de douleurs et de sensibilité du ventre même quand le flux est considérable (Traube) ; 2° par l'absence de sang et d'hémorrhagies intestinales, on ne trouve pas même de globules rouges au microscope, au milieu de ce liquide blanchâtre qui constitue ces diarrhées ultimes, et la coïncidence de ces diarrhées spéciales avec celle qui est due à la dégénérescence amyloïde, l'absence d'albumine dans l'urine, d'hydropisies, permettent de conclure à la diarrhée colliquative. G. Sée résume ainsi son opinion : « La loi de Louis peut être modifiée et formulée ainsi : une diarrhée intense qui se manifeste dans le cours d'une tuberculose pulmonaire doit faire croire à une ulcération, si le régime du malade n'a pas subi de modification, si la diarrhée se caractérise par des évacuations sanguinolentes, en même temps par des coliques, une grande sensibilité de ventre sans qu'il y ait de traces de dégénérescence amyloïde dans aucun organe, — d'autre part, on peut affirmer qu'il ne s'agit que d'une diarrhée catarrhale, en l'absence des conditions indiquées

[1] Voir Germain Sée ; *Phtisie bacillaire*, pag. 310.

lors même que les déperditions se perpétuent et résistent au régime le plus modéré ».

La typhlite évolue souvent avec la forme des typhlites ordinaires, elle peut passer inaperçue, la tuberculose peut évoluer sous cette forme et mettre en défaut le diagnostic réel.

Les ulcérations intestinales peuvent s'accompagner de péritonite mortelle, mettre en communication deux anses intestinales voisines. La perforation intestinale s'ouvre dans le péritoine et forme un abcès qui perfore l'ombilic laissant là une suppuration fétide. Les éruptions miliaires généralisées, la lymphangite péritonéale autour des ulcérations, sont des complications qui appartiennent surtout à la péritonite tuberculeuse localisée.

La tuberculisation des ganglions mésentériques peut échapper à toute constatation quand elle est muette, qu'elle ne produit aucun symptôme, qu'elle est inaccessible au toucher ; dans d'autres cas, une diarrhée muqueuse, lientérique, des douleurs persistantes, une circulation veineuse supplémentaire de la paroi abdominale, la présence de petites tumeurs, de petits marrons, qu'on peut apercevoir, sentir à travers la peau de l'abdomen, amincie, de ces malades, dont l'amaigrissement et l'anémie sont extrêmes, témoignent du trouble apporté à la circulation lymphatique.

La *fistule à l'anus* est fréquente chez les tuberculeux, en dehors des maladies du petit et du gros intestin, même comme lésion prémonitoire. Quelques-uns la considèrent comme un noli me tangere.

Aux observations où une aggravation de l'état général a suivi le traitement de la fistule on peut opposer celles où les malades n'ont éprouvé aucun dommage dans leur santé habituelle et ont été débarrassés d'une lésion qui menaçait de devenir dangereuse par son extension et qui constituait un foyer de culture de bacilles de Koch. Ainsi pensent beaucoup de chirurgiens qui n'hésitent pas à la supprimer.

Le foie peut être touché et atteint à divers degrés dans la tuberculose. Même dans les formes les plus légères, l'infiltration graisseuse incomplète prive l'intestin, l'organisme d'une sécrétion utile à une bonne digestion et d'un agent de défense contre les toxines, qu'il n'arrête plus qu'insuffisamment à son passage. A plus forte raison quand l'infiltration graisseuse est complète ou qu'il y a dégénérescence amyloïde, les malades tombent dans une sorte d'apathie, ils n'ont plus d'appétence que pour les boissons, maigrissent et ont des symptômes typhiques qui précipitent leur fin. Quand la présence des tubercules dans le foie y développe des cirrhoses, des

hépatites nodulaires, alors c'est une seconde maladie très grave qui s'ajoute à la première.

Les altérations du pancréas et de la rate ne s'affirment pas par signes qui attirent l'attention et qui modifient le complexus symptomatique de la phtisie chronique.

Les *capsules surrénales* peuvent être atteintes primitivement et secondairement. Ce sont toujours les accidents de la maladie d'Adisson qui se montrent dans ces cas-là : teinte bistrée de la peau et des muqueuses, épuisement prématuré, diarrhées abondantes, douleurs vives à l'épigastre et aux lombes.

Dans le courant de la phtisie chronique, la tuberculose frappe l'*épididyme*, *le testicule*, *le canal déférent*, *les vésicules séminales* et surtout la prostate. Il arrive parfois que l'évolution de ces tuberculoses locales, surtout celle du testicule, coïncide avec un arrêt dans la marche de la tuberculose pulmonaire. Quelquefois, au contraire, elles sont le point de départ d'inflammations de voisinage qui amènent des décollements de la peau, des fusées purulentes qui peuvent déterminer des phénomènes de résorption purulente ou des manifestations vésicales sérieuses.

Les *métrites* conduisent à des salpingites, ovarites et pelvipéritonites tuberculeuses (Brouardel), tuberculose des organes génitaux de la femme (thèse de 1866), d'une extrême gravité.

La menstruation peut se conserver régulière et suffisante jusqu'à une période avancée de la phtisie pulmonaire ; habituellement elle est diminuée de quantité et se suspend avec l'aggravation de la maladie ; son retour est un signe favorable.

Les règles hémorrhagiques, les hémoptysies supplémentaires qui se montrent au moment de la menstruation seraient des signes de tuberculose latente (Pidoux, Daremberg).

Quoique la grossesse ne soit pas un état pathologique, elle constitue pour la femme tuberculeuse une véritable complication, car, si elle n'avorte pas, et dans ce cas la perte de sang est une cause d'affaiblissement, l'accouchement est promptement suivi d'une aggravation dans l'état pulmonaire.

Les *lésions rénales* qui se montrent chez les sujets atteints de tuberculose chronique sont dues, soit à une tuberculose des reins, soit à des néphrites infectieuses, ou à la dégénérescence amyloïde, ou à une dégénérescense graisseuse, parfois à l'action de divers microbes ou à des toxines tuberculeuses. C'est qu'en effet, comme le dit M. Auclair [1], la tuberculose ne semble pas être une maladie

[1] *Loc. cit.*, pag. 78.

qui vaccine. Il n'est pas nécessaire non plus d'invoquer la présence de microbes spéciaux, les toxines tuberculeuses suffisent à l'altération rénale. On ne trouve pas souvent de bacilles de Koch, les lésions correspondent au gros rein blanc, à des reins contractés, la dégénérescence graisseuse, la dégénérescence amyloïde compteraient pour près des deux tiers dans les lésions observées comme dans toutes les affections cachectiques : la bouffissure de la face, la pâleur généralisée, l'augmentation de la dyspnée, les foyers de bronchopneumonie (Lasègue), la suspension des sueurs (Rayer), la modification dans la quantité des urines excrétées, doivent attirer l'attention du côté des reins.

L'anasarque, l'albuminurie permanente seront des motifs plus sérieux encore de songer à une lésion rénale. Mais si l'albuminurie est peu abondante, intermittente, il ne s'agit, comme l'a constaté Lenoir, que d'une albuminurie dyscrasique ou due à des lésions hépatiques gastro-intestinales, ou de la nutrition générale. Ce sont d'ailleurs les mêmes raisons qu'on peut invoquer pour expliquer la peptonurie. Nous avons dit plus haut les interprétations qu'on avait données à l'excès des phosphates, à la présence du sucre, à la réaction diazoïque d'Erlich, etc.

Les troubles du système nerveux sont nombreux et variés dans le courant de la phtisie chronique : troubles psychiques, troubles de la sensibilité cutanée, lésions des nerfs, des centres cérébro-spinaux y figurent tour à tour.

Les troubles psychiques se bornent, au début, à une excitabilité nerveuse, au réveil d'accidents névropathiques et hystériques antérieurs [1]. L'apathie, une certaine dépression mentale, une mélancolie qui, à mesure que la lésion s'accentue, tourne à l'emphorie, suivant l'expression de Ball, c'est-à-dire à un état de confiance et d'illusion extraordinaire. Vers la fin de la vie on a noté un délire diffus, incohérent et violent et quelquefois érotique, chez certains phtisiques. Renaut et Arnozan ont observé un délire niais et enfantin, une dépression intellectuelle profonde, des réponses lentes, un regard fixe et caractérisés anatomiquement par des plaques hortensia à la convexité du cerveau.

La paralysie générale, dont l'étiologie est déjà si étendue, compte la phtisie pulmonaire parmi ses causes prochaines. La thrombose des sinus cérébraux, l'hémorrhagie cérébrale, le ramollissement cérébral, sont consécutifs aux lésions bacillaires des vaisseaux. Du

[1] Glineanu ; *Des rapports de l'hystérie avec la tuberculose pulmonaire.* Thèse de Paris, 1896. — J. Grasset ; *Rapports de l'hystérie avec les diathèses scrofuleuses et tuberculeuses, Montpellier médical*, 1884.

côté de la moelle, ce sont presque toujours des bacilles qui provoquent les lésions de cet organe ou des méninges qui l'enveloppent.

Les lésions des méninges cérébrales sont de beaucoup les plus fréquentes, elles interrompent brusquement le cours de la phtisie, qu'elles terminent au milieu de symptômes cérébraux très variables dans leur évolution, dans leurs manifestations, dont M. Chantemesse[1] a étudié dans sa thèse toutes les modalités.

Quelquefois la lésion est circonscrite, et on voit se produire des signes qui appartiennent aux altérations, des sièges de localisation : convulsions, contractures, paralysies, aphasies, délire pyrétique ou apyrétique, léger ou intense, aigu ou chronique. Du côté de la moelle, ce sont des méningites tuberculeuses qui se traduisent par de la paraplégie, des douleurs en ceinture, une névralgie sciatique double. Ces complications médullaires se terminent par des phénomènes céphaliques et bulbaires; des myélites tuberculeuses circonscrites produites par une tumeur ou des myélites diffuses infiltrées qui occasionnent des hyperesthésies, des anesthésies, de l'impotence fonctionnelle.

Dans le domaine des nerfs, des névralgies localisées : faciales, intercostales, du membre supérieur, du sciatique, simple ou double; névralgies généralement très tenaces.

Des douleurs sans localisation étroite siègent à la nuque, au dos, le long des apophyses épineuses, simulant une lésion médullaire, à la poitrine, où elles rappellent l'angor pectoris. Des douleurs dans les membres inférieurs, exagérées par la pression, et ôtant tout repos au malade la nuit et appelées, par Beau, mélalgie. Des hyperesthésies cutanées en plaques; des anesthésies cutanées siègent au dos du nez, à la main, causant la sensation de doigt mort.

Tous ces troubles relèvent, comme M. Pitres et Vaillard[2] l'ont démontré, de névrites périphériques, qui n'ont aucune connexion avec les masses tuberculeuses et qui sont dues à l'action des toxines tuberculeuses. Ces névrites se produisent, non seulement dans les filets cutanés sensitifs, mais dans des filets moteurs, et donneraient l'explication de ces parésies circonscrites des tuberculeux; les lésions peuvent se généraliser et ressembler à une polynévrite, simuler la poliomyélite antérieure subaiguë, dont elle se distingue par sa coexistence avec des troubles de la sensibilité et la répartition irrégulière des atrophies musculaires. (*Traité de méd.*, tom. IV, pag. 690.)

[1] Chantemesse; *Formes anormales de la méningite tuberculeuse des adultes.* Thèse de Paris.

[2] *Revue de Médecine*, 1886.

On a décrit une amyotrophie musculaire qu'il ne faut pas confondre avec l'amaigrissement et qui atteint des masses circonscrites.

Lawson Tait a donné le nom de myxœdème à une contraction limitée des muscles qu'on provoque à la moindre excitation. Il a vu là le signe précurseur de la phtisie, mais ce symptôme se reproduit chez beaucoup de cachectiques. Klippel, qui l'a étudié de nouveau, l'a désigné sous le nom de réaction de débilité ou de cachexie des muscles.

Il n'est pas impossible d'observer, dans le courant de la phtisie chronique, des lésions tuberculeuses des os, des articulations, néanmoins ce n'est pas comme complications qu'elles se montrent le plus souvent, mais plutôt à titre de lésions locales et primitives, à moins qu'un traumatisme n'ait sollicité vers une articulation un appel à la tuberculose.

Il faut citer ici cette disposition des extrémités des doigts en massue, décrite par Hippocrate, l'ostéo-arthrite pneumique de Marie, qui n'appartient pas en propre à la tuberculose, mais aux maladies chroniques de l'appareil respiratoire. Il y a aussi des douleurs dans la continuité des os longs, indiquées par Charrin et Guignard.

La *tuberculose oculaire* s'observe le plus souvent dans les affections cérébrales, méningées, tuberculeuses. On sait le rôle que Bouchut leur a fait jouer comme signe précoce prémonitoire, confirmatif de la méningite tuberculeuse.

La suppuration de l'oreille causée par des tubercules de la membrane du tympan est très fréquente [1] (30 %), elle est quelquefois due à une tuberculose de la caisse ou du rocher, complication redoutable, car elle est souvent suivie d'abcès du cerveau, du cervelet ou d'une phlébite des sinus.

Cartaz et Plicque ont étudié les végétations qui se produisent à la surface *de la muqueuse nasale*, qui recouvrent les cornets sur lesquels elles déterminent des végétations lupoïdes et des ulcérations caractéristiques.

Nous avons déjà indiqué les modifications que subit la *peau* ; ces taches pigmentaires, le zona, le purpura et ces tuberculoses cutanées, tuberculose ulcéreuse ou verruqueuse et les gommes sous-cutanées.

L'étude du sang n'a donné que des résultats incomplets, nous y reviendrons à propos des formes chlorotiques de la tuberculose pulmonaire. *Quant à l'appareil vasculaire*, il n'échappe pas à cette contamination générale, qui est le propre du bacille de Koch.

[1] Monicourt ; *De l'otite moyenne tuberculeuse*. Thèse de Paris, 1896.

La péricardite[1] est très fréquente dans la phtisie, tantôt elle est sèche, tantôt accompagnée d'épanchement séreux ou d'épanchement de pus ou de sang. Elle est le plus souvent bacillaire et due soit à une infection généralisée, soit à une propagation de voisinage.

La plupart du temps latente, elle détermine la mort par asystolie, par syncope ou par thrombose.

L'endocardite est rare, on l'observe surtout dans les formes miliaires aiguës des jeunes filles[2]. P.-S. Teissier la regarde comme la cause du rétrécissement mitral du cœur. Les autres lésions observées : l'atrophie, la dégénérescence graisseuse des fibres myocardiques, sont des lésions qui ne se rencontrent que dans certaines formes de phtisie : la phtisie fibreuse.

Dans la phtisie ulcéreuse chronique au début, on peut constater une suractivité fonctionnelle du cœur, des palpitations, un souffle systolique doux à la base, d'origine extra-cardiaque d'après Potain, plus tard, affaiblissement du bruit systolique et du choc de la pointe, parfois souffle d'insuffisance mitrale et tricuspidienne et arythmie cardiaque (Marfan).

La dilatation du cœur droit avec insuffisance tricuspidienne est la complication inévitable de la phtisie fibreuse. Les malades atteints de cette forme succombent, en effet, plutôt à l'asystolie qu'aux progrès de l'affection pulmonaire.

Elle peut s'observer dans les autres formes aiguës de la phtisie pulmonaire ; néanmoins, cette asystolie ne serait pas aussi fréquente que le croit le professeur Jaccoud, dans les formes caverneuses. Elle serait le fait de l'augmentation de tension dans le cœur droit par la diminution ou la suppression des capillaires de la circulation de l'artère pulmonaire.

Les vaisseaux offrent de nombreuses altérations, l'artérite tuberculeuse des cavernes avec formation des anévrismes de Rasmussen, l'endovascularite oblitérante de H. Martin, l'endartérite tuberculeuse des vaisseaux méningés (Cornil), le développement des tubercules sur la paroi interne des veines périphériques, des veines pulmonaires, de l'artère pulmonaire.

La sténose cardio-vasculaire congénitale, le rétrécissement congénital de l'artère pulmonaire (Lebert), même la compression momentanée du tronc de l'artère pulmonaire par une tumeur du médiastin constituent des causes prédisposantes à l'infection bacillaire ; un

[1] Letulle ; *Péricardite latente* (*Gaz. méd.*, 1879). – G. Hayem et Tissier ; *Contribution à l'étude de la péricardite tuberculeuse* (*Revue de médecine*), pag. 25, 1889).

[2] Teissier ; *Les lésions de l'endocarde chez les tuberculeux*. Thèse de Paris 1894.

tiers des individus serait tué par la tuberculose favorisée par cette disposition.

Les thromboses de l'artère pulmonaire [1], des veines pulmonaires sont fréquemment une cause de mort rapide (Hanot, Rendu, Barety, Huchard). La phlegmasie *alba dolens*, les phlébites des différentes veines, sont le résultat d'une infection bactérienne soit par le bacille de Koch, soit par des microbes d'infections secondaires, comme l'a démontré Vaquez [2], car, aujourd'hui, la thrombose marastique de Virchow n'est plus suffisante pour expliquer la formation de coagulum dans les veines, indépendante de toute lésion de l'endothélium.

Si la *nutrition générale* du phtisique ne paraît pas sérieusement atteinte dans la première période de la maladie, il n'en est pas de même quand les troubles des organes digestifs (inappétence, vomissements, diarrhée) diminuent l'apport des matériaux réparateurs de l'organisme et quand les mutations qui s'opèrent dans les tissus sont troublées par la fièvre, les altérations hépatiques, les altérations rénales et probablement les toxines bacillaires.

Les troubles de l'azoturie et de la glycémie ont été les mieux étudiés; pendant un certain temps, la quantité d'oxygène absorbé est suffisante, mais, à mesure que la maladie fait des progrès, elle devient insuffisante et l'asphyxie commence.

La capacité respiratoire du sang est diminuée parallèlement à la diminution du nombre des globules et de la valeur des globules en hémoglobine (Regnard, Quinquaud),

L'activité de réduction de l'oxyhémoglobine dans les tissus est augmentée.

La quantité de glycose diminue dans le sang.

L'urée est très augmentée et la déminéralisation s'accuse par l'augmentation des phosphates et des chlorures, qui diminuent à la période consomptive, mais à ce moment, l'albuminurie, la peptonurie, la glycosurie viendront témoigner de la désassimilation dont les tissus sont atteints.

L'exhalation de l'acide carbonique sera diminuée d'après Regnard, augmentée d'après Quinquaud ; quand cette augmentation atteint certaine limite, à 0,80 au lieu de 0,60, la vie serait menacée à brève échéance [3].

[1] Huchard ; Société médicale des hôpitaux, 1878. — Toupet ; Société anatomique, 1896.

[2] Vaquez ; Congrès de Nancy, 1896.

[3] *Traité de médecine*, tom. IV, pag. 702.

Robin ; *De la nutrition chez les phtisiques* (Sem. médicale des hôpitaux, 29 mars 1895).

M. Robin, en 1894 et en 1895, à la Société médicale des hôpitaux, a donné le résumé de ses recherches sur la nutrition des tuberculeux. D'après ce médecin, chez les sujets dont la phtisie est stationnaire, on observe la même activité que chez les personnes bien portantes, dans un état normal. Quand la somme des matériaux solides tombe au-dessous de 30 gram., la cachexie est arrivée.

Au début, si les matériaux solides sont augmentés, la situation est favorable ; il en est de même si les matériaux solides diminuent et qu'il y ait augmentation de poids ; un brusque abaissement du taux des matériaux solides indique une complication grave.

Dans la dernière période, la déminéralisation est à son minimum.

Quant aux matériaux organiques, ils présentent une variation trop considérable pour être valable.

En résumé, il n'y a dans le bilan nutritif des tuberculeux rien qui soit particulièrement caractéristique et qui n'appartienne à une maladie de déchéance, quelle qu'elle soit, surtout quand la marche de la maladie est lente.

Quand les poumons sont très malades, que l'oxygénation est insuffisante ou du moins un peu moindre, que le foie, les reins sont atteints, il se produit des toxines qui ne sont plus éliminées et provoquent de l'hyperthermie, de la fièvre hectique en même temps que les urines sont hypothermiques.

Formes larvées de la Tuberculose pulmonaire.

Nous avons essayé de tracer une esquisse rapide de la forme commune ulcéreuse de la tuberculose pulmonaire avec les complications qui peuvent surgir dans le courant de son évolution et qui en changent la physionomie, la marche, la durée, la terminaison ; nous allons voir maintenant les formes dans lesquelles ces troubles se montrent dès le *début*, et les précédent, semble-t-il, se manifestant avant même que la maladie soit confirmée par des signes indubitables du côté des poumons ou par l'examen bactériologique. La tuberculose existe, mais ces troubles parlent si hautement et si longtemps qu'ils absorbent l'attention et donnent le change sur le véritable siège, sur la véritable cause des altérations de la santé générale : ce sont les *formes larvées de la tuberculose*.

Il nous semble que, lorsque l'organisme est en déchéance, lorsqu'il y a une diminution dans l'activité des fonctions auxquelles correspond un habitus extérieur, approprié, sans manifestations symptomatiques définies, quand rien ne peut permettre d'incriminer une diathèse, la tuberculose doit être désignée préférablement sous le *nom de latente*.

a. *Forme larvée, chlorotique, chloroanémique.*

Nulle autre maladie plus que la tuberculose ne revêt au début la marque de la chlorose ou de la *pseudo-chlorose*. Il importe d'être fixé si on est en présence d'une chlorose ou d'un début de tuberculose, sous peine de manquer au précepte hippocratique éternellement vrai : du *principiis obsta*. On s'est efforcé de tracer une distinction entre les lignes de la chlorose vraie, génitale et de la pseudo-chlorose. Chez celle-ci, a dit G. Sée [1] : la peau, au lieu d'être décolorée, présente une teinte grisâtre, terne, comme chez les cachectiques, les forces sont annihilées dès le début, chez le phtisique ; c'est plutôt de l'affaiblissement, chez le chlorotique. La circulation est constamment accélérée dans la tuberculose anémiante et les palpitations ne cessent pas, accusées ou non par le malade ; chez la chlorotique, la circulation a ordinairement son type normal, les bruits de souffle vasculaire qui sont si marqués et si caractéristiques, la diminution des globules rouges, leur déformation, la diminution de l'hémoglobine, ne s'observent pas avec la même intensité, la même netteté dans la chlorose organique. Nous arrêtons là ce diagnostic différentiel que G. Sée s'est efforcé d'établir entre la chlorose hématique et la chloro-anémie tuberculeuse, parce qu'il ne répond pas à la réalité des faits. La chlorose qui survient au début chez quelques tuberculeux ressemble à s'y méprendre à la chlorose vulgaire. L'aspect extérieur est le même, les lésions hématiques sont celles de la chlorose au deuxième degré. La symptomatologie est semblable, et l'hérédité des chlorotiques [2] est souvent tuberculeuse comme celle des tuberculeux eux-mêmes. Quant à la fièvre, à l'amaigrissement, ils s'observent également dans les deux maladies quoique bien plus ordinairement dans la tuberculose. Nous avons indiqué plus haut les recherches d'Holmès, mais elles ont besoin d'être confirmées. Nous ne saurions mieux faire que de citer Hayem, qui dit « que, bien que la chlorose franche typique s'accompagne rarement de tuberculose, il est assez fréquent de voir les deux maladies se développer simultanément. » Il est très difficile, en effet, de dépister la tuberculose sous ce masque de la chlorose. Cependant, quand la chlorose est survenue sans motifs, que les règles qui étaient déjà bien établies depuis trois ou quatre ans et plus se suspendent, qu'elle s'accompagne d'inappétence,

[1] *Phtisie bacillaire*, pag. 149.

[2] Trazit ; *Contribution à l'étude de la chlorose fébrile*. Thèse de Paris, 1888.

d'amaigrissement, d'un petit état subfébrile[1] que le pouls est toujours fréquent, qu'il y a une grande perte des forces, une toux sèche accompagnée d'obscurité du murmure respiratoire, d'irrégularité du rythme de la respiration, qu'un traitement tonique et prudent est resté sans résultat, il y a lieu de redouter la tuberculose. Néanmoins, c'est avec réserve qu'une pareille crainte doit être exprimée, plus d'une fois elle n'a pas été confirmée dans la suite.

A côté de cette chlorose à allures franches, on observe des chiro-anémies dans lesquelles l'anémie l'emporte sur la chlorose et qui a été nettement séparée par Hérard, Cornil et Hanot de la chlorose[2]. La déglobulisation est rapide, la leucocytose est prononcée (6,000 à 18,000), la présence de fibrine exagérée au moment des poussées inflammatoires et peu d'altération de la valeur globulaire.

Quand les symptômes tuberculeux se confirment, l'anémie s'accentue, la chlorose disparaît, la maladie est avérée. C'est cette anémie qui à la période ultime sera caractérisée par un abaissement considérable du chiffre des globules qui peuvent tomber à 600,000 (Hayem) avec un réticulum fibrineux spécial. C'est à ces chloro-anémies que Pidoux[3] fait allusion, à ces chloroses mixtes qui n'excluent pas la tuberculose comme les chloroses franches « chlorose incomplète associée à quelques chloroses mixtes ou chez lesquelles une chlorose incomplète s'associe à quelque diathèse strumeuse et herpétique. Ici, la chlorose n'est pas franche, cette espèce n'exclut pas la phtisie comme la précédente, bien au contraire ». Trousseau[4] aussi a fait allusion à cette forme de chlorose, et on sait quel retentissement eut l'opinion de l'illustre clinicien : « En général, un praticien doit se défier d'une chlorotique qui, au début d'un premier traitement, supporte mal les préparations ferrugineuses. La diathèse tuberculeuse se masque souvent sous la forme de chlorose. Le médecin lutte vainement contre la maladie apparente : des gastralgies opiniâtres, une diarrhée persévérente, des palpitations doulou-

[1] Jolly ; *Influence de la scrofulo-tuberculose sur le développement de la chlorose*. Thèse de Paris, 1890.

Gilbert ; *Des conditions essentielles de la chlorose*. Rapport, congrès de Moscou, 1896. « En résumé, à supposer que cette statistique de Jolly soit l'expression exacte de la vérité, 46 fois sur 100 la chlorose se développerait chez les enfants issus de phtisiques et 74 % dans les familles contaminées par la tuberculose. La chlorose présente donc avec la tuberculose d'étroites affinités.

[2] *Contribution à l'étude de la chlorose fébrile*. Thèse de Paris, 1888, Steinheil, éditeur.

[3] Hérard, Cornil et Hanot, pag. 491, année 1888, *loc. cit.*

[4] *Etude sur la phtisie*, pag. 168, année 1873.

Traité de thérapeutique. Trousseau et Pidoux, revue par Constantin Paul, 1865, pag. 26.

reuses du cœur, une oppression importune, des congestions vers la face surtout le soir et après le repas, ou se produisent ou persistent, et le sang ne remplace que lentement les globules qui lui manquent. Heureux les malades dont le sang ne se reconstitue pas au gré du médecin, car ils payeront d'une prompte désorganisation des poumons cette apparence de santé... et dans la *Clinique médicale* (page 500, 3e édition, 1668) : « Je n'accuse pas le fer d'avoir produit des malheurs, mais je m'accuse d'avoir guéri l'anémie, qui peut-être était une condition favorable du maintien de la tuberculose à l'état latent. »

Cette opinion de Trousseau a été confirmée par Hayem [1], qui croit à l'action plus nocive des persels que des protosels de fer.

C'est cette forme de chlorose qu'Hayem a appelée chloro-anémie, état complexe, causé par une maladie déglobulisante sur un terrain prédisposé à la chlorose, et qui se différencie de l'anémie qui causerait la maladie seule en ce qu'elle prend la forme de l'anémie chlorotique [2].

La chlorose peut s'allier avec des troubles dyspeptiques gastro-intestinaux, comme dans le tableau tracé par Trousseau et cité plus haut.

b. *Forme larvée gastro-intestinale.*

Ces troubles dyspeptiques peuvent être seuls, l'anémie consécutive, la tuberculose affecte alors, dans ces débuts, l'allure d'accidents gastro-intestinaux, à l'étude desquels Marfan a consacré sa thèse inaugurale [3].

L'inappétence est un des accidents les plus fréquents du début de la tuberculose. Longtemps avant que les symptômes pulmonaires apparaissent, le malade a perdu l'appétit, souvent sans troubles gastriques ; c'est un manque de désir de s'alimenter, sans dégoût proprement dit pour les aliments ou préférence pour aucun en particulier ; dans d'autres circonstances, l'appétit est inégal, capricieux, les légumes, les féculents, les substances sucrées, sont préférés aux diverses espèces de viandes. Une autre forme est l'appétit irrégulier, perverti, comme on l'observe chez les chlorotiques : l'appétence de substances acides ; cependant la perte des forces, l'amaigrissement, font de rapides progrès.

[1] Hayem ; *Du sang et de ses altérations anatomiques*, Paris, 1889.

[2] Luzet ; *De la chlorose*, pag. 179.

[3] B.-J.-A. Marfan ; *Troubles et lésions gastriques dans la phtisie pulmonaire.* Thèse de Paris, 1887. Voir aussi : *Traité de Méd.*, tom, IV, pag. 679.

Il n'est pas rare que cette dyspepsie soit le prélude d'une dyspepsie qui s'annonce par des gonflements de l'estomac, de la tension, de la douleur épigastrique, des éructations, des régurgitations acides, avec sensation de pyrosis dans le trajet de l'œsophage.

Quand ces troubles gastriques s'accompagnent d'un certain état de chlorose avec conservation des règles et qu'ils résistent à une alimentation spéciale, à un traitement varié, au changement d'air, le diagnostic est difficile. J'ai vu deux jeunes filles qui, après deux et trois mois d'observation, de soins inutiles, une cure marine, avaient été considérées comme tuberculeuses par des médecins expérimentés. L'une d'elles, atteinte d'une petite toux pharyngée, avait beaucoup maigri, un examen réitéré me permit de constater une intégrité absolue des fonctions respiratoires, mais, de plus un développement notable du foie, et la présence dans l'urine d'une forte proportion d'urobiline, des dérivés du scatol et des traces d'albumine. Un traitement approprié et le temps firent disparaître ces symptômes d'intoxication hépatique, et ces jeunes filles reprirent leur état de santé primitive.

Il importe donc de rechercher attentivement s'il n'y a pas, chez les sujets qui présentent ces phénomènes, de l'intoxication gastro-hépatique. Ces troubles ne sont pas rares, on le sait, chez les jeunes gens.

Un symptôme plus significatif et plus important est le vomissement précédé d'une toux gastrique. Le contact des aliments avec l'estomac provoque une toux pénible, sèche, quinteuse, accompagnée de vomissements. Ces vomissements peuvent se produire, d'ailleurs, en dehors des accès de toux, ils ont lieu particulièrement le soir et sont composés d'aliments non digérés. Cependant la langue reste nette et humide, même avec de la fièvre, la constipation est plus habituelle que la diarrhée.

On perçoit du clapotage stomacal, le suc gastrique a son pouvoir diminué, et il y a, le plus souvent, hypochlorhydrie. M. Marfan a constaté, en outre, des fermentations acides anormales.

En résumé, affaiblissement de la motricité stomacale et diminution du pouvoir digestif du suc gastrique.

Les résultats obtenus par Schetz [1] ne sont pas tout à fait semblables, il a trouvé la sécrétion chlorhydrique normale à toutes les périodes ; Immerman également.

Néanmoins, les recherches de Brieger ont été confirmées par

[1] Schetz ; *Deutsch. Arch. fur klin. med.* B. XLIV, et Babon ; *Revue de Pneumologie*, n° 4, 1896.

Hayem et établissent nettement la diminution du pouvoir digestif de l'estomac, l'hypochlorhydrie du suc gastrique, surtout chez les malades fébriles ; d'après Hildebrand, « il existe d'autres cas dans lesquels l'apparition de la tuberculose pulmonaire est précédée de troubles gastriques de nature différente; c'est une gastralgie post-cibum correspondant chimiquement à l'hyperpepsie de M. Hayem. Ce syndrome gastrique correspond à la dyspepsie prétuberculeuse de Bourdon, Marfan».

Dans cette forme, les symptômes sont assez variables, mais il est rare de voir manquer la douleur et de ne pas rencontrer la dilatation de l'estomac.

M. le professeur Bouchard est porté à croire qu'un certain nombre de ces troubles gastriques sont primitifs et prépareraient, en l'épuisant, l'organisme à en faire un terrain favorable au développement de la tuberculose.

Il est souvent fort difficile de différencier ces formes prétuberculeuses de dyspepsie avec les accidents gastriques de l'hystérie. Toux, vomissements, douleurs, amaigrissement, aménorrhée, habitus extérieur, sont bien de nature à faire commettre une erreur. On ne pourra l'éviter qu'en recherchant avec soin tous les stigmates hystériques et en pratiquant l'examen des urines. L'erreur est d'autant plus facile à commettre qu'un certain nombre de tuberculeux présentent, au début, de légers signes d'hystérie. Cette névrose peut aussi compliquer la phtisie, et alors, comme dans un fait que nous avons pu observer, on voit des phénomènes nerveux (état psychique, somnambulisme, contractures) alterner avec des troubles gastriques qu'on pourrait rapporter à la tuberculose.

Ces symptômes gastriques que nous avons décrits peuvent s'amender à mesure que les lésions pulmonaires s'établissent, mais, le plus souvent, ils s'aggravent, et la mort des malades en est singulièrement hâtée.

Les tuberculeux peuvent être atteints de diarrhée de longue durée, diarrhée de long cours (Louis [1], Chomel), dont le diagnostic est des plus difficiles. J'ai eu à donner des soins à un malade qui était atteint d'une diarrhée abondante qui datait de huit mois. Les médecins qui l'avaient traité précédemment avaient diagnostiqué une diarrhée tuberculeuse, le diagnostic bactériologique avait été négatif. Le malade avait deux, trois selles matinales, indolores, jaunâtres, un peu muqueuses, il avait perdu 5 kilogr. et ses forces étaient très diminuées. Toutes les médications avaient échoué et le régime lacté,

[1] Louis; *Recherches sur la phtisie*, 2e édition, 1843, pag. 267.

continué trois semaines, avait affaibli le malade et était resté sans résultat. Je croyais également à une tuberculose intestinale ; je soumis le malade à l'usage de la viande crue hachée, pilée et tamisée, digérée dans un bouillon de végétaux acides à 38°, et je fis des irrigations intestinales matin et soir avec 3 litres d'eau naphtolée camphrée. Quinze jours après, la diarrhée disparaissait, le malade rendait des selles moulées et reprenait rapidement son poids primitif. Je pensai que nous avions avec mon confrère porté un diagnostic erroné, d'autant plus que les poumons paraissaient indemnes, lorsque deux mois après un petit ganglion de l'aisselle gauche se tuméfia, se ramollit peu à peu, il fallut l'ouvrir, et il en sortit une abondante matière caséeuse, tuberculeuse, puis ce fut le tour d'un ganglion de l'aine du même côté. La guérison apparente de la diarrhée se maintient depuis deux ans. La suppuration axillaire est tarie, le poids du malade a passé de 57 kilogr. à 74. A côté de ces formes latentes susceptibles de demi-guérisons, il y a des formes rapides, aiguës et même typhiques.

M. Gaillard [1] a résumé en quelques traits les formes de la tuberculose intestinale : maladie lente, ulcérative, iléo-cæcale ; début insidieux, résistance aux médicaments, amaigrissement, débilité, cachexie.

Ulcérations, diarrhée, hémorrhagies, perforations, rétrécissement cicatriciel, occlusion intestinale.

Localisation iléo-cæcale : douleur au niveau de la fosse iliaque droite. Tumeur de cette région.

A côté de la forme diarrhéique dont il a été question plus haut, le diagnostic peut être mis en défaut par la typhlite et la périty phlite et l'appendicité tuberculeuses avec selles dysentériformes.

Nous avons vu un malade qui était entré à l'hôpital pour une dysenterie, c'était un marin qui arrivait de l'Inde. Il avait fait son service malgré son affection intestinale. Il était persuadé qu'il était atteint de dysenterie comme ses autres camarades.

Il était très amaigri, le teint plombé, les joues creuses.

L'examen de la poitrine ne révélait que de l'affaiblissement respiratoire, surtout sous la clavicule gauche. La fosse iliaque droite était tuméfiée, douloureuse, et tout le gros intestin tuméfié et très sensible: le malade s'affaissa progressivement sans tousser. La nécropsie montra une typhlite tuberculeuse et des ulcérations tuberculeuses dans toute l'étendue du gros intestin et une infiltration tuberculeuse dans les deux poumons.

[1] *Médecine moderne*, n° 97, pag. 737, année 1896.

Les selles ne contenaient pas d'anguillules. Ce malade avait présenté tous les symptômes qu'on trouve habituellement chez les dysentériques avec dégénérescence des membranes intestinales. La tuméfaction de la fosse iliaque droite avec une tumeur facile à saisir et à isoler et les douleurs localisées à la région cæcale, signes donnés par Duguet comme pathognomoniques n'étaient pas très nets. La respiration affaiblie pouvait être attribuée à l'état de cachexie du malade. Tels sont les symptômes qui ont pu rendre la tuberculose de ce malade méconnaissable.

Les autres formes : tuberculose ulcéreuse, sténosante, copostase succédant à la diarrhée, diarrhée chronique, appartiennent plutôt à la tuberculose confirmée ou à des formes purement intestinales sans lésions importantes du côté des poumons, dont les troubles intestinaux ont masqué les manifestations. Nous pensons avec Galliard que la tuberculose intestinale n'arrête pas l'évolution des tubercules pulmonaires, mais elle en cache, atténue les manifestations.

Chez les vieillards, où les symptômes pulmonaires sont assez obscurs, assez frustes, la diarrhée peut assez aisément tromper l'observateur le mieux prévenu, d'autant plus que cette diarrhée n'est pas due à des ulcérations tuberculeuses quoiqu'elle soit une conséquence de l'intoxication tuberculeuse.

c. *Formes larvées broncho-pulmonaires.*

La bronchite sous toutes ses formes aiguës, chroniques à répétition, affectant la forme de catarrhe, pseudo-grippale, peut dissimuler la germination des tubercules pulmonaires[1].

Il est inutile d'insister sur ces formes bronchitiques aiguës qui débutent comme une irritation catarrhale *a frigore*, qui frappent successivement le naso-pharynx, le larynx, la trachée et les bronches : toux sèche d'abord, puis quinteuse, expectoration nulle ou blanchâtre, quelquefois avec quelques petits filets de sang, râles sibilants disséminés, piaulement, râles sous-crépitants, murmure vésiculaire, obscur, un peu de dyspnée, un peu de fièvre, absence de bacilles dans les crachats. Cet état se prolonge, résiste aux divers moyens thérapeutiques. Le sujet maigrit et perd ses forces, la bronchite passe à l'état chronique, et bientôt la lésion pulmonaire apparaît par un foyer sous-claviculaire et sus-épineux.

La bronchite guérit en apparence.

[1] Laennec, 2e édition, pag. 692, tom. I.

La toux cesse ou à peu près, ainsi que la légère oppression, l'appétit reprend, les forces et l'embonpoint réapparaissent.

Cependant il y a toujours un peu de toux, une laryngite qui ne cèdent pas. Aux premiers jours de l'automne, la bronchite est revenue aussi aiguë que la première fois, ainsi de suite pendant un temps variable, jusqu'à ce qu'elle s'établisse à demeure[1] et que l'apparition de symptômes pulmonaires vienne éclairer les causes de cette bronchite.

L'examen bactériologique fait quelquefois longtemps défaut[2]. Chez une malade qui était atteinte d'une bronchite que nous supposions tuberculeuse, nous avons examiné les crachats tous les quinze jours pendant quatre mois avant de rencontrer des bacilles. Le foyer de tuberculose pulmonaire s'était développé au niveau de l'angle inférieur de l'omoplate, où existaient de gros râles muqueux, les sommets étaient indemnes. Au moment où le foyer était limité, la bronchite devint unilatérale, signe dont Lasègue a établi toute l'importance.

On sait les difficultés qu'on trouve à différencier la grippe de certaines formes aiguës de la tuberculose. La tuberculose pulmonaire chronique peut s'établir d'ailleurs par l'intermédiaire de la grippe. Il est le plus souvent impossible d'affirmer absolument qu'il n'y avait pas de tuberculisation antérieure. J'ai donné des soins à une dame âgée de 40 ans, très bien portante, du moins en apparence, et qui avait perdu un frère de tuberculose pulmonaire, six ans auparavant. Elle avait soigné récemment avec assiduité et tendresse un petit neveu qui mourut de méningite tuberculeuse. Sur ces entrefaites, plusieurs personnes de son entourage sont prises de grippe. Elle est atteinte elle-même de la même façon : début brusque, courbature généralisée, fièvre. Le larynx, la trachée, les bronches, le poumon, sont atteints successivement, mais, alors que toutes les autres personnes étaient guéries, les phénomènes bronchiques persistent chez elle et ne cèdent à aucun moyen thérapeutique. L'examen bactériologique des crachats était négatif, et ce n'est que vers le troisième mois que je trouvai des bacilles tuberculeux, en même temps je constatai un foyer de râles muqueux vers la partie moyenne du poumon.

M. le professeur Teissier, de Lyon [3], et plus tard M. Egger [4] ont

[1] Laennec; *loc. cit.*, tom. I, pag. 680, 2e édition.

[2] Cassaet : *Semaine médicale*, 1896. Congrès de Nancy, second fascicule, pag. 489, année 1897.

[3] *De la grippe.*

[4] *Étude clinique sur les formes pseudo-phymiques de la grippe*, 1895.

appelé l'attention sur ces formes pseudophymiques de la grippe. Il est très difficile de les séparer cliniquement de la grippe tuberculeuse, des recherches bactériologiques complètes sont absolument nécessaires pour établir la différence.

Quand, à une bronchite chronique vient se joindre de l'emphysème, on ne peut guère espérer découvrir la tuberculose que cachent ces lésions pulmonaires : toux fréquente, quinteuse, expectoration de crachats jaunâtres, purulents, dyspnée, râles sibilants et sous-crépitants, affaiblissement du murmure respiratoire, expiration prolongée, différence de sonorité relative des deux côtés ; ajoutons à cela quelques hémoptysies. Ce tableau est certainement bien fait pour jeter le clinicien dans l'embarras. MM. Hérard, Cornil et Hanot estiment que la respiration soufflante humée est un bon signe de l'emphysème qui doit faire écarter l'idée de la tuberculose [1].

Guéneau de Mussy avait recours à la transsonnance plessimétrique. Dans les points où se trouvait une masse tuberculeuse, la transsonnance était nulle ou le son avait une tonalité très élevée, bien différente de la sonorité métallique du côté sain. De plus, chez les tuberculeux, les régions sus-claviculaires ne sont pas soulevées par la toux comme chez le simple emphysémateux parce que le sommet des poumons est bridé par des adhérences pleurétiques.

Quand cet état de bronchite avec emphysème est compliqué de tuberculose, généralement celle-ci s'est manifestée par des hémoptysies plus abondantes, un trouble plus marqué de la nutrition. A l'heure actuelle, l'examen bactériologique dans bien des cas permettra seul d'établir qu'une tuberculose pulmonaire se glisse sous ses apparences bénignes de bronchite avec emphysème.

Ces formes appartiennent à l'asthme symptomatique. Un certain nombre de ces malades ont en effet des accès d'asthme diurnes, nocturnes et passent pour des asthmatiques types. Nous verrons plus loin ces accès d'asthme très accentués chez les tuberculeux avec sclérose du poumon [2].

Au lieu d'une bronchite, c'est une pleurésie qui peut servir de début à une tuberculose pulmonaire en prenant tout à fait les allures de la pleurésie *a frigore*. Il en est de la phtisie chronique comme de la phtisie aiguë, on peut y trouver tous les types de la pleurésie comme masque de l'infection tuberculeu se qui envahit le poumon.

Louis avait fait accréditer l'opinion fondée sur l'examen de cent

[1] Hérard, Cornil, Hanot, pag. 610.

[2] Williams ; *Pulmonary comsumption*, 1887, pag. 317. Sur 385 cas de phtisie pulmonaire, Williams a rencontré 60 cas avec des formes d'asthme.

observations de pleurésie, que cette affection est généralement suivie de guérison et qu'elle n'entraîne aucune conséquence fâcheuse. Tout au plus si quelques cliniciens (Trousseau, Peter, Bucquoy) lui avaient attribué la fâcheuse influence de faciliter l'éclosion de la tuberculose pulmonaire. Les recherches de Kelsch et Vaillard[1] sont venues singulièrement modifier cette opinion en affirmant que la moitié des pleurésies séreuses sont tuberculeuses; pour G. Sée, plus de la moitié ; pour Landouzy [2] les pleurésies *a frigore* ou de cause inconnue sont tuberculeuses. Pour Frankel, si on n'isole pas un bacille du liquide, la pleurésie est tuberculeuse. Chauffard, Gombaud et Netter se bornent à considérer comme tuberculeuses les pleurésies dont le liquide est capable de provoquer la tuberculose par l'inoculation.

Les pleurésies manifestement tuberculeuses donnent la tuberculose dans la moitié des cas et les pleurésies qui semblent primitives dans les 2/5 des cas[3].

Ce sont donc les formes des pleurésies qui sont couramment observées et qui marquent le début d'un grand nombre de phtisies.

Pleurésie franche à forme aiguë, avec point de côté, fièvre et tous les symptômes de cette affection à laquelle succède presque sans transition la tuberculose pulmonaire. L'examen bactériologique du liquide, son inoculation permettent déjà de soupçonner les accidents dont le poumon va être le théâtre.

Grancher a établi un schéma qui peut servir à juger de l'état de condensation ou non des sommets des poumons dont la cavité pleurale contient du liquide. Si le poumon est sain, l'examen de la poitrine révèle une augmentation de force de la sonorité, des vibrations thoraciques et de la respiration que ce professeur traduit par: son + vibration + respiration +. S'il y a compression des bronches, emphysème : les vibrations diminuent, la respiration s'affaiblit, son + respiration — vibration —.

Si le sommet est condensé, les vibrations sont exagérées, le son aussi, et la respiration diminue, son + vibration + respiration —.

Assez souvent l'inoculation est négative, le schema peu net, et on espère alors que la pleurésie était simple : arthritisme ; bronchite, état intestinal, traumatisme sont mis en cause.

[1] Kelsch et Vaillard ; *Recherches sur les lésions anatomiques et la nature de la pleurésie. Archives physiologie*, 1886.

[2] Landouzy ; *Archives physiologie*, 1886.

[3] *Recherches expérimentales sur la nature des pleurésies séro-fibrineuses.* Soc. méd. des Hôpitaux, 17 avril 1891. Voir aussi Netter ; *Traité de Médecine*, tom. IV, pag. 972.

Après cinq, six mois, un an de guérison apparente, l'auscultation révèle des altérations pulmonaires qu'on ne redoutait pas, ou bien c'est une hémoptysie qui annonce la vérité sur la nature de la pleurésie.

Pleurésie latente, insidieuse, pleurésie double, pleurésie à répétition disparaissant et se reproduisant sans motifs, pleurésie sèche au sommet du poumon, sont très souvent les formes sous lesquelles se cachent la tuberculose pulmonaire.

Quand il n'y a pas de bacilles tuberculeux dans le liquide, qu'il n'est pas inoculable, qu'on ne peut obtenir de cultures, il reste encore l'injection de tuberculine, dont on peut à bon droit redouter la fâcheuse influence[1] et qui d'ailleurs a donné des réactions chez 8,5 pour 100 de sujets sains ; tout ceci témoigne de la difficulté qu'on éprouve à juger la véritable nature d'une pleurésie.

Dans un grand nombre de cas, le temps seul donne la véritable solution, à savoir : que la pleurésie masquait un poumon tuberculeux ou qu'il s'agissait de tuberculose locale pleurétique ou d'une pleurésie simple.

La pleurésie hémorrhagique de la tuberculose pulmonaire chronique est rare. Elle a tous les signes de la pleurésie séro-fibrineuse, elle est abondante et le liquide en est rosé.

Dans d'autres cas, où la pleurésie séro-hémorrhagique précède de quelques mois les accidents pulmonaires il semble, comme le pense Grancher, que les accidents se produisent en deux temps, pleurésie d'abord, accidents pulmonaires après.

Il n'est pas toujours aisé de distinguer si cet épanchement sanguinolent cache une tuberculose pulmonaire, un cancer au début, une pleurésie franche aiguë avec violente fluxion pleurale (Wintrich).

Cependant la quantité de sang contenue dans les épanchements est plus abondante dans le cancer, elle disparaît après une ou deux ponctions dans les épanchements tuberculeux, elle devient au contraire plus abondante dans les épanchements cancéreux. L'examen microscopique pourra être de quelque utilité. Dans certains cas, on a trouvé des cellules polymorphes à gros noyaux. Mais le diagnostic est parfois fort difficile.

La pleurésie purulente tuberculeuse est consécutive à une pleurésie séro-fibrineuse ou purulente d'emblée. Le début en est insidieux, latent, pendant un temps très long, elle masque le dévelop-

[1] Voir, au Congrès de Moscou 1897, les dangers des infections de tuberculine. Senator, Leyden, etc.

pement des tubercules pulmonaires, puis surviennent de l'affaiblissement, de l'amaigrissement, une fièvre hectique, des manifestations extra-pulmonaires qui décèlent la véritable nature de cet épanchement.

C'est dans le cours de cet épanchement qu'on voit surgir inopinément des pyo-pneumothorax dus à la rupture d'un tubercule pleuro-pulmonaire.

Ce qui est particulièrement remarquable dans ces sortes de pleurésies, c'est la facilité avec laquelle elles sont supportées, n'entravant pas les occupations de ceux qui en sont atteints (deux fois nous les avons vues chez des paysans qui n'en continuaient pas moins leur rude labeur), et la lenteur de la tuberculose pulmonaire.

La présence d'un épanchement chyleux doit faire craindre le plus souvent une tuberculose pulmonaire comme l'avait pensé Guéneau de Mussy.

Elles n'ont d'ailleurs, au point de vue symptomatologique, rien de spécial qui puisse faire préjuger de leur nature.

d. *Formes larvées laryngiennes.*

Les lésions du larynx dans le courant de la phtisie pulmonaire sont fréquentes : Lebert, Mackenzie, les ont estimées à un tiers environ des phtisiques, Izambert et Schœffer aux deux tiers. Les formes qu'affectent ces lésions sont nombreuses et ont reçu des dénominations diverses suivant qu'on consulte tel ou tel laryngologiste. On peut dire qu'elles se présentent sous l'aspect de granulations miliaires, d'infiltrations tuberculeuses et d'ulcérations. On peut constater en outre des chondrites, des périchondrites avec carie ou nécrose des cartilages, des végétations et des tumeurs pseudo-polypeuses et des lésions inflammatoires de la muqueuse laryngée.

Les lésions débutent par les aryténoïdes, les replis aryépiglottiques et atteignent successivement les cordes vocales supérieures, les cordes vocales inférieures, l'épiglotte et enfin le larynx tout entier.

La forme qui cache le plus souvent son origine tuberculeuse et les tubercules pulmonaires est la forme catarrhale, qui ressemble à une laryngite catarrhale subaiguë, prolongée, simple. L'examen du poumon est muet, mais le larynx présente une rougeur intense, un gonflement dans la région des aryténoïdes, on trouve des érosions grisâtres en coup d'ongle, dentées en scie, la muqueuse inter-aryténoïdienne a un aspest velouté rouge vif. Malgré les traitements les

plus divers, la laryngite résiste ou paraît céder pour récidiver presque aussitôt. Les antécédents du malade sont mauvais : pleurésies, bronchites réitérées. Après un temps variable de ce début insidieux, bénin, la voix devient enrouée, sourde, rauque, disparaît tout à fait. L'examen du larynx révèle un voile du palais et une épiglotte d'une pâleur inusitée, et une muqueuse aryténoïdienne visiblement déformée. La saillie et les dépressions naturelles qu'elle présente sont méconnaissables, exagérées ou nivelées (Gougenheim, Tissier). A ces caractères, il est déjà possible de reconnaître la présence des tubercules qui vont infiltrer progressivement toute la cavité laryngienne. La maladie va bientôt évoluer sous forme de phtisie laryngée, avec ses troubles dysphagiques si douloureux, la toux, l'expectoration, les troubles de la phonation qui débutent par de la dyspnée et aboutissent à l'aphonie, par les accidents dyspnéiques qu'amène la sténose du larynx, par les lésions de la muqueuse ou l'effondrement du squelette du larynx. Après la mort, causée par le marasme ou une sténose aiguë, c'est à peine si on trouve le poumon en voie d'ulcération, où, au contraire, les phénomènes laryngiens s'arrêtent, peuvent même rétrocéder, et la tuberculose pulmonaire marche d'une allure accélérée vers la formation des cavernes.

C'est grâce à un examen laryngoscopique attentif, minutieux, réitéré, qu'on pourra être mis sur la voie du véritable diagnostic, car il y a des laryngites catarrhales simples, hémorrhagiques, ou de nature infectieuse comme celles de la grippe ou même dues à des syphilis anciennes, qui peuvent simuler la tuberculose, car elles entraînent des lésions générales du larynx, des ulcérations et coïncident avec un mauvais état général.

Mais ces laryngites sont très généralement susceptibles de se modifier par un traitement bien dirigé ; l'état général va en s'améliorant, ce qui n'arrive pas dans le cas de tubercules où les lésions s'accroissent, se développent, se confirment sous l'œil de l'observateur en même temps que le sujet se cachectise. Quelquefois le poumon lui-même fournit quelques indices, et dans les mucosités rejetées, le bacille de Koch constaté, montre la véritable nature des accidents.

Les modifications pathologiques variées qui surviennent dans le larynx dans le courant de la phtisie, appartiennent à la période confirmée de la maladie, elles ne nous arrêteront pas.

e. *Formes larvées génito-urinaires.*

Forme génito-urinaire. — Les organes génito-urinaires sont également le siège de manifestations variées de la tuberculose locale mais fréquemment aussi de lésions tuberculeuses, qui ne sont que l'extension de celles qui ont déjà pénétré dans le poumon, le testicule est atteint de tuberculisation circonscrite ou diffuse qui se localise à la substance propre de l'organe, mais souvent aussi à l'épididyme, au rete testis et au canal déférent. On voit assez souvent des malades qui réclament des soins pour des tumeurs testiculaires dont la qualification reste douteuse et qui accompagnent et dissimulent l'évolution tuberculeuse pulmonaire. Si le malade vient à succomber à un accident étranger à sa maladie ou par le fait d'un acte opératoire, l'examen cadavérique permet de constater la présence de tubercules pulmonaires nombreux et avancés, non soupçonnés. Quand l'évolution de l'affection testiculaire se fait avec lenteur, les phénomènes pulmonaires réputés quelquefois secondaires à tort éclatent de façon à ne laisser aucun doute.

Il suffit de parcourir quelques travaux consacrés à l'étude du testicule tuberculeux[1], pour trouver des observations confirmatives de cette proposition.

La prostate, les vésicules séminales sont presque toujours atteintes avec le testicule, d'une façon plus ou moins complète.

Peut-être, chez quelques individus, sont-ils la cause de l'excitation vénérienne qui a fait attribuer aux tuberculeux une propension aux plaisirs de l'amour, excitation qui ne répond pas toujours, il s'en faut, au pouvoir de les satisfaire.

Dans un certain nombre d'observations, la maladie a débuté par une uréthrite venue presque spontanément sans cause, connue ou par une uréthrite blennorrhagique, qui a mis un temps très long à guérir, et finalement a abouti à une orchiépididymite tuberculeuse[2].

La marche de ces tuberculoses est quelquefois lente, mais elle peut produire une allure accélérée ulcérant la vessie, amenant la fonte du rein avant que les lésions pulmonaires aient dépassé le premier stade et méritant le nom de *Phtisie urinaire* qu'on a donné à ces formes rapides.

« La phtisie retentit aussi avec une singulière fréquence dans les

[1] Dufour; Thèse de Paris, 1854. Chavasse; Thèse de Paris, 1882. Cayla; Thèse de Paris, 1887. Rozier; Thèse de Bordeaux, 1890.

[2] Thèse de Dufour; Paris, 1854, pag. 80.

organes génitaux de la femme. « Dans mon opinion, dit Aran, de toutes les maladies, de toutes les diathèses, celle qui me paraît influencer le plus directement le système utérin, c'est la phtisie pulmonaire, c'est la diathèse tuberculeuse. Dans certains cas, la lésion tuberculeuse se dépose en même temps dans le poumon et dans les organes génitaux[1] ».

Les troubles de la menstruation, aménorrhée, dysménorrhée, sont quelquefois le premier signe de la tuberculisation pulmonaire, ils marchent de pair avec les troubles chloro-anémiques : beaucoup plus rarement, on voit survenir des pertes menstruelles exagérées.

Une leucorrhée abondante, avec écoulement jaunâtre, verdâtre, amenée par une ulcération du col, parfois accompagnée de mucosités, de glaires qui témoignent qu'un catarrhe utérin s'est développé.

Une métrite, une salpingite, une ovarite, dont les produits infectieux tombent dans le péritoine, y déterminent des péritonites partielles à forme chronique traînante ou qui donnent lieu à des abcès qui s'ouvrent dans le rectum, dans la vessie, dans la grande cavité du péritoine, constituent chez la femme des modes fréquents d'infection génitale tuberculeuse[2].

Les tubercules n'épargnent aucune des diverses parties génitales de la femme depuis le vagin jusqu'à l'ovaire.

La nature de ces lésions a été souvent méconnue et a, plus d'une fois, donné lieu à des médications qui ont contribué à la dissémination, à la réinoculation des produits tuberculeux, à l'aggravation de l'affection locale.

Les examens bactériologiques des produits de sécrétions, l'examen des poumons et au besoin les inoculations au cobaye fourniraient les éléments nécessaires à un diagnostic exact et à un traitement utile.

Forme urinaire. — La tuberculose des voies urinaires débute, le plus souvent, par les reins pour envahir ultérieurement les uretères et la vessie[3]. Il existe néanmoins des observations non douteuses de lésion limitée à la vessie.

Les lésions rénales sont des néphrites tuberculeuses ou des

[1] Brouardel ; *De la tuberculisation des organes génitaux de la femme.* Thèse de Paris, 1865. pag. 7 et 8.

[2] A. Schwartz ; *Tuberculose primitive des organes génitaux. Ulcère tub. du pancréas de l'estomac; Tub. miliaire pleurale inf. pulmonaire.* Youjno, Rousk, *Gaz.*, 1897, analysé dans *Revue Pneumologique*, n° 6, 1897.

[3] Voir Dufour, Cayla ; Thèse, 1886, pag. 44.

néphrites de tuberculeux. Celles-ci, la néphrite stéatosique, la néphrite amyloïde, la néphrite chronique, seraient dues aux toxines tuberculeuses.

Lenoir [1], sur 32 cas de lésions rénales trouve 13 fois le gros rein blanc. Lancereaux considère la néphrite interstitielle, le rein contracté comme fréquents dans la tuberculose.

Hématurie, polyurie, douleurs, spasme du col, rétention d'urine, incontinence, finalement œdème, bouffissure de la face, signes d'une maladie brightique appelant l'attention sur le rein. L'urine est examinée et l'albumine constatée (30,4 % d'après Lenoir), le diagnostic de néphrite porté sans plus de recherche de la cause. L'urémie survient, déterminant de saccidents de bronchites dont les phénomènes viennent se joindre à ceux de la tuberculose pulmonaire et provoquent de violents accès d'asthme.

Diverses complications des néphrites : pleurésies, endocardites, péricardites, méningites, évoluent quelquefois en masquant merveilleusement la nature des accidents que révèle l'autopsie.

Il n'est pas jusqu'à la néphrite calculeuse, la cystite calculeuse qui aient été mises en cause parce que les malades urinaient du sang, avaient des douleurs lombaires, des symptômes de cystite : jusqu'au jour où l'appareil pulmonaire a traduit son altération par une hémoptysie qui démasque la cause de l'hématurie.

f. *Forme larvée affectant la forme de maladie bronzée.*

On connaît les signes : anémie chronique, douleurs caractéristiques, teinte bronzée de la peau et des muqueuses qui caractérisent la maladie d'Addison.

Or, il résulte d'un travail consciencieux et important d'Alezais et de François Arnaud [2] : 1° Que la maladie d'Addison est à peu près constamment due à une altération pathologique des capsules surrénales ; 2° Dans la grande majorité des cas, cette altération est de nature tuberculeuse. La dégénérescence fibro-caséeuse la plus commune de toutes n'est autre chose qu'une phase avancée de la tuberculisation capsulaire.

Ajoutons que, presque toujours, les poumons sont atteints de tuberculose. Dans cinq cas de maladie d'Addison que nous avons pu observer et autopsier, si ce n'avaient été l'aspect extérieur, la

[1] Lenoir ; *De l'albuminurie chez les phtisiques*. Thèse de Paris, 1890.

[2] Alezais et François Arnaud ; *Etude sur la tuberculose des capsules surrénales et de ses rapports avec la maladie d'Addison*. *Revue de Médecine*, 1891, pag. 288.

pigmentation des muqueuses, nous aurions pensé à une tuberculose pulmonaire commune; ces malades présentaient tous les signes : émaciation, anémie, fièvre, toux, expectoration, symptômes pulmonaires locaux.

On trouve chez quelques phtisiques à face bronzée une tendance à déposer du pigment sur les moindres cicatrices ; érosion de la la peau : vésicatoire, cicatrice de furoncle, une anémie prononcée, des douleurs thoraciques dans les lombes, qui leur donnent tout à fait l'aspect de sujets atteints de maladie d'Addison. Les phénomènes pulmonaires se montrent bientôt pour confirmer la nature tuberculeuse de ces accidents, et, à l'autopsie, pas de lésions des capsules, ce sont de faux addisoniens.

g. *Forme osseuse et articulaire.*

Quoique les os et les articulations soient fréquemment le siège d'une tuberculose locale, il n'en est pas moins vrai que poumons, os et articulations sont souvent simultanément atteints et que la lésion osseuse et articulaire, plus bruyante dans ses manifestations, détourne plus particulièrement l'attention à son profit. Kœnig, dans le travail qu'il a publié dans les *Archives cliniques de Volkmann*, note que, sur 66 autopsies d'individus morts de maladies des os ou des articulations, 13 avaient seulement des lésions locales ; donc, plus des trois quarts des lésions pulmonaires.

On sait que c'est surtout dans l'enfance et dans l'adolescence que surviennent ces accidents [1]. Que le plus léger traumatisme borné quelquefois à des efforts musculaires, à de la fatigue amenée par la marche, suffit pour faire surgir des troubles pathologiques dans le tissu spongieux des extrémités des os longs, dans les os courts et particulièrement dans les vertèbres. Tubercule enkysté, infiltration tuberculeuse, sont les formes anatomiques sous lesquelles se montre la maladie ; douleur, déformation, abcès qui s'évacue par un court trajet ou après une longue migration à travers les tissus.

La marche est quelquefois plus insidieuse, plus sournoise (ostéomyélite insidieuse (Trélat), le mal arrive à la suppuration et à la carie, presque sans phénomènes généraux qui peuvent se montrer au contraire avec une grande intensité : frisson, température élevée, douleur exquise dans d'autres cas. Ces phénomènes locaux coïncident ou sont suivis d'une phtisie pulmonaire aiguë ou chronique,

[1] *De l'ostéo-périostite tuberculeuse chronique ou carie des os. Archives de Physiologie*, 1883.

qui, tantôt marche plus vite que la lésion locale, tantôt la suit pas à pas ou progresse avec plus de lenteur. Les lésions pulmonaires du début sont assez marquées pour qu'on ait cru que dans la très grande majorité des cas elles étaient consécutives à la lésion osseuse, tandis que le plus souvent elles sont contemporaines.

L'ostéite tuberculeuse devient souvent articulaire ; la tuberculose gagne par la voie sanguine ou la voie lymphatique les séreuses articulaires où l'abcès osseux se fait jour dans l'articulation.

Le début de l'arthrite tuberculeuse est lent, insidieux le plus souvent, très rarement brusque, subit, comme nous avons eu occasion de le voir. Dans le premier cas, la douleur est sourde, réveillée surtout par les mouvements, intermittente ; dans le second cas, atroce, térébrante.

Dans les formes lentes qui simulent tant de lésions simples dues à des traumatismes légers, tant d'arthropathies sans gravité, la douleur n'est pas considérable, mais les attitudes vicieuses, les déformations du membre dues aux lésions ostéo-articulaires et à l'atrophie des muscles au voisinage de l'articulation malade, sont très prononcées assez vite. Ces déformations s'accentuent, des abcès se forment autour et à une certaine distance de l'articulation, ces abcès vont laisser des trajets fistuleux de longue durée, interminables ; bien plus rare est la terminaison par une ankylose. Pendant l'évolution de ces accidents locaux, l'attention peut être attirée du côté de la poitrine par de la toux, des hémoptysies, l'amaigrissement, de la fièvre, des signes d'hecticité témoins d'une tuberculose pulmonaire chronique ulcéreuse. Quelquefois c'est une pleurésie simple qui donne la fièvre, elle guérit, le sujet va mieux, et dans la convalescence le genou se gonfle, devient douloureux, l'arthrite tuberculeuse se développe.

Les accidents pulmonaires peuvent être assez peu marqués pour n'être décelés qu'après un examen attentif, on trouve alors sous la clavicule dans les fosses sous-épineuses, des foyers circonscrits de tuberculose qu'on n'avait pas soupçonnés.

L'état du poumon peut aussi passer tout à fait inaperçu, et l'autopsie seule révèle la lésion pulmonaire ignorée.

Dans le relevé de Kœnig, sur 66 autopsies, les foyers se répartissaient ainsi [1] :

Dans les poumons seuls	22
Poumons et autres organes	15
Ganglions seuls	12
Ganglions et autres organes	9

[1] J. Lagrange ; *Arthrites infectieuses et inflammatoires. Traité de Chir.*, 2e édition, pag. 215.

Chez les enfants, ces arthrites sont d'autant plus difficiles à reconnaître qu'elles surviennent dans la convalescence de maladies infectieuses qui ont facilité la germination tuberculeuse dans les poumons et les articulations. On croit avoir affaire à des arthrites infectieuses, et c'est la tuberculose qui s'est implantée là, à la suite d'un autre bacille.

Ricard [1] a établi quatre formes principales qui montrent bien la connexion des articulations tuberculeuses avec les affections pulmonaires :

1° Tuberculose articulaire et granulie pulmonaire ;
2° Tuberculose articulaire et phtisie pulmonaire chronique ;
3° Tuberculose articulaire compliquant la tuberculeuse osseuse ;
4° Tuberculose articulaire primitive.

Quant à certaines lésions osseuses, doigts hippocratiques, ostéo-arthropathie pneumique de Marie, elles se rencontrent dans la tuberculose pulmonaire confirmée ou des lésions chroniques du poumon.

h. *Forme larvée nerveuse.*

Forme nerveuse. — S'il fallait exposer ici toutes les variétés de troubles nerveux qui précèdent l'apparition de la tuberculose pulmonaire ou se montrent dans la période de germination de façon à en masquer les débuts, nous aurions besoin de longues pages ; nous nous bornerons donc à quelques indications qui préciseront les principaux traits des troubles nerveux de cette période initiale. Avant que toute manifestation thoracique se soit produite, on voit les malades en puissance de tuberculose devenir impressionnables, irritables ou mélancoliques, avec tendance à l'hypochondrie [2].

D'après Daremberg, chez les sujets dont l'hérédité est tuberculeuse, une apathie sans cause connue doit faire redouter l'explosion des accidents tuberculeux, surtout à forme méningo-encéphalique. On sait combien, chez les enfants, ces troubles du caractère sont importants et de quel poids ils pèsent dans la balance pour porter le diagnostic, souvent si difficile au début, de méningite tuberculeuse.

Les troubles cérébraux peuvent s'accentuer et aller jusqu'à la folie (Morel et Marcé). Actuellement on a décrit sous le nom de *folie toxique* des troubles cérébraux non systématisés, délire com-

[1] Ricard ; *Contribution à l'étude de la tub. des synoviales art. et des formes cliniques qu'elle peut revêtir.* Thèse de Paris, 1881.

[2] Laennec ; *loc. cit.*, pag. 698.

plexe, dans lesquels on observe tour à tour le délire de persécution et le délire érotique[1]. La phtisie comme toutes les maladies infectieuses produit des symptômes de cette nature.

On sait que la phtisie se développe assez facilement chez les aliénés ; peut-être qu'un examen plus attentif au début des accidents cérébraux montrerait que les poumons étaient atteints de tuberculose[2].

Mays (*Medical News*, 1892)[2] déclare que la phtisie est si uniformément liée à la folie et d'autres névroses, l'hystérie comprise, qu'on peut la considérer comme une des branches de l'arbre généalogique auquel elle appartient. Il s'appuie sur l'opinion de Clouston, de Riva, de J. Chichton, Browne, qui considèrent que la phtisie est fréquente dans les formes mélancoliques. La mortalité des aliénés par phtisie est, d'après Mays, de 20 o/o.

Mais c'est surtout l'hystérie qui, dans quelques circonstances, en a imposé à l'observateur. Tantôt on a considéré comme tuberculeux des hystériques atteints de chloro-anémie, d'hémoptysie ou de crachements de sang, qui sont assez fréquents dans cette névrose[3]. Tantôt l'hystérie a été considérée comme une des manifestations de la diathèse tuberculeuse. « Dans les familles diathésiques ce ne sont pas les plus affaiblis par la tare héréditaire qui sont la proie de l'hystérie, ceux-là deviennent de vulgaires phtisiques, les plus résistants au contraire échappent, au moins momentanément, à la tuberculose et deviennent hystériques[4]. »

Tandis que les uns (Axenfeld, Bernutz, Hoffmann, Marin) pensent qu'elle favorise l'éclosion de la tuberculose, pour d'autres et Pidoux, elle en atténue les effets.

Les statistiques donnent raison à ceux qui croient que la tuberculose est rare dans l'hystérie, 9 sur 95 cas pour Leudet, 23 pour 324 pour Grasset; Largaud a renchéri sur ce rôle protecteur de l'hystérie contre la phtisie[5].

Il y a une part de vérité dans ces opinions contraires, la phtisie

[1] Régis et Chevalier ; *Auto-intoxications dans les maladies mentales*, 1833.

[2] Thomas J. Mays ; *Pulmonary phtisis in ist relation to insanity to other nevroses*, vol. LXI, b° 3, pag. 57. Tous les observateurs sont d'accord pour regarder la folie comme précurseur de la phtisie pulmonaire.

[3] Fabre prétend que Trousseau a envoyé des hystériques, considérés comme phtisiques, aux Eaux-Bonnes, où le changement de lieu et d'air a suffi à les guérir (Voir Gilles de la Tourette, tom. III).

[4] J. Grasset ; *Rapports du systéme nerveux avec les diathèses scrofuleuses et tuberculeuses. Montpellier médical*, 1884, et *Traité des maladies du système nerveux.*

[5] Thèse de Montpellier, 1882.

n'est pas fréquente chez les hystériques, et, quand elle les atteint, elle affecte souvent une forme lente ou coupée par des trêves.

La marche des lésions tuberculeuses et de l'hystérie est quelquefois parallèle [1]. La toux, la dyspnée, voire même quelques hémoptysies, sont parfois mises au compte de l'hystérie, et la tuberculose est méconnue. La percussion, l'auscultation, ne donnent pas toujours des résultats décisifs, puisqu'on a trouvé chez ces névrosées des points de congestion pulmonaire en foyers sous-claviculaires de nature à dérouter les cliniciens les plus expérimentés (Gilles de La Tourette, *Traité de l'hystérie,* tom. 3).

Ce n'est qu'un examen très attentif, la recherche des stigmates hystériques, la mobilité des symptômes pulmonaires, le peu de troubles de la nutrition chez les hystériques comparés à ceux des tuberculeux, peut-être l'inversion de la formule urinaire, enfin quand cela sera possible, l'examen des crachats, qui donneront le diagnostic exact.

La neurasthénie avec ses stigmates de céphalée, d'asthénie neuro-musculaire, rachialgie, dépression cérébrale, troubles gastro-intestinaux, insomnie, précèdent quelquefois la tuberculisation pulmonaire. Elle est, pour ainsi dire, dans quelques circonstances, la traduction des souffrances internes éprouvées par le malade, qu'on est un peu trop enclin à regarder comme un névropathe qui n'est pas sérieusement atteint, et cependant ses troubles nerveux sont la manifestation d'une lésion organique (cœur, rein, cerveau), qui se décélera ultérieurement après une longue série d'accès neurasthéniques.

La tuberculose est aussi, parfois, l'aboutissant des troubles de la nutrition longtemps prolongés des neurasthénies.

Un certain état névropathique vague qu'on ne saurait placer dans aucune des catégories précédentes : hystérie ou neurasthénie, préside au début de la tuberculose pulmonaire. Ces malades ont des névralgies, des douleurs générales qui affectent les allures les plus diverses. Tout est caprice dans cette maladie, a dit avec raison Lasègue : Exagération de la sensibilité au froid, hyperesthésie cutanée, anesthésie, phénomène du doigt mort, douleurs au cou, à la nuque, entre les deux épaules, névralgies intercostales, névralgies faciales, brachiales, sciatiques, point de névralgie sternale de Gayard et Perroud, dont la pression détermine presque un accès d'angine de poitrine.

Ces névralgies, et quelquefois ces névrites, sont le prélude d'accidents infectieux dont les filets nerveux périphériques sont les pre-

[1] Thèse de Gléneau. Paris, 1896.

miers à éprouver les effets. Il est fort probable, comme les travaux de Pitres et Vaillard l'ont démontré, que ces douleurs prétendues névralgiques, sont souvent d'origine névritique, même au début de la phtisie. Néanmoins, la névralgie ne saurait être niée absolument. Mais c'est surtout quand la maladie est confirmée, dans les formes lentes, qu'on observe des névrites étendues avec affaiblissement de la motilité, atrophie musculaire et troubles sensitifs variés qui simulent la polyomyélite antérieure : Myalgie de Gubler, Mélalgie de Beau, sont également de cette période. On a dit que le zona, qui est un trouble trophique d'origine névritique, s'observe au début aussi bien qu'à la fin, il en est de même des plaques érythémateuses.

Nous n'avons pas à entrer dans l'étude des productions tuberculeuses dans le cerveau et dans la moelle, parce que les altérations tuberculeuses du système nerveux appartiennent à la période avérée de la tuberculose, cependant dans quelques circonstances : des bacilles en voie de germination, partis des poumons, vont provoquer une méningite qui fera penser à une tuberculose que les symptômes pulmonaires n'avaient pas accusée.

Une tumeur de même nature irritant le cerveau, va déterminer de l'épilepsie jacksonienne, des paralysies des membres, de l'aphasie motrice ou de l'aphasie sensorielle, des troubles de la sensibilité dont il faudra encore aller chercher la cause dans le poumon, à moins que, en raison du peu d'intensité des phénomènes pulmonaires que les troubles nerveux rendent encore plus frustes, il faille d'autres phénomènes ultérieurs ou la nécropsie pour être fixé sur la nature de l'accident cérébral.

Cela arrive particulièrement dans les formes cérébrales tuberculeuses qui se caractérisent par un ictus apoplectique [1].

Quant aux méningo-myélites tuberculeuses, à la myélite transverse, la compression de la moelle par une tumeur, la lenteur de leur évolution, ne permet de reconnaître, la plupart du temps, leur origine tuberculeuse que si la tuberculose pulmonaire devient manifeste ou s'il se produit quelque lésion osseuse qui démasque la nature des accidents myélitiques. En somme, c'est donc surtout par les troubles nerveux généraux sans localisation déterminée [2], que se cache la tuberculose pulmonaire, quand il se produit des trou-

[1] Voir Charcot et Bouchard ; *De la tuberculose aiguë à forme cérébrale apoplectique. Traité de Pathologie interne*, tom. IV.

Demonch ; Thèse de Paris, 1878.

[2] Blaud ; *Etat mental des phtisiques. Rev. de Pneum.*, pag. 81, 1896.

bles organiques ou il s'agit d'une tuberculisation locale ou la tuberculisation pulmonaire ne tarde pas à devenir avérée.

Il est utile d'insister sur la difficulté de reconnaître une lésion pulmonaire quand le système nerveux central est frappé. La respiration est ralentie, irrégulière, les signes pulmonaires ne se manifestent pas, et à l'autopsie on est étonné de l'étendue de l'infiltration pleuro-pulmonaire, qui ne s'était traduite durant l'existence que par des troubles fonctionnels si peu accentués qu'ils étaient passés inaperçus.

Il est certain que ces accidents cérébro-spinaux se produisent assez ordinairement dans le courant des formes latentes de la tuberculose pulmonaire.

i. *Forme larvée ganglionnaire.*

L'adénopathie tuberculeuse peut se présenter sous deux formes, quand elle marche avec la tuberculose pulmonaire : une forme aiguë et une forme chronique.

La première se produit à la région cervicale, les ganglions se gonflent rapidement et ont une tendance à la suppuration avec envahissement de voisinage, elle précède quelquefois de très peu une méningite aiguë ou une granulie ; cette forme est rare.

L'autre est beaucoup plus fréquente, les ganglions ont un volume qui varie du volume d'un gros pois à celui du poing; quand les ganglions sont agglomérés, ils sont durs, rénitents, à peine sensibles à la pression, quelquefois indolores et recouverts d'une peau souple et sans changement de couleur. Poisson [1] a vu une adénopathie cervicale en grappe s'accompagner d'un œdème dur au milieu duquel étaient noyés les ganglions.

En Nouvelle Calédonie, suivant Ledantec, médecin de la marine, professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Bordeaux (communication orale), il serait très commun de voir la phtisie pulmonaire suivre de près ces manifestations, marcher de pair avec elles, suppurer quand le poumon s'ulcère, tout cela se passerait avec des phénomènes d'une indolence remarquable. Plusieurs Canaques qu'a vus Ledantec vaquaient à leurs occupations et venaient à l'hôpital se faire ouvrir les adénites suppurées sans parler de leur poitrine : à l'auscultation on y trouvait de grosses cavernes.

Dans la tuberculose ganglionnaire, les éventualités suivantes peuvent se produire ; l'engorgement ganglionnaire peut être consécutif à la tuberculose viscérale.

L'engorgement ganglionnaire et la tuberculose viscérale peuvent être concomitants.

[1] *Adénopathies tuberculeuses*. Paris, Rueff, 1895, pag. 81.

La tuberculose peut débuter par les ganglions et de là s'étendre aux poumons (Poisson).

« Chez les sujets scrofuleux, et particulièrement chez les enfants, l'affection tuberculeuse commence assez souvent dans les glandes mésentériques ou cervicales, et les tubercules du poumon, quelquefois peu nombreux, sont le plus souvent évidemment le produit d'une éruption secondaire[1] ». Poisson rappelle un passage de Guersant auquel nous nous sommes reportés et qui nous paraît important à reproduire... « Lorsque le développement des tuberculoses externes est assez rapide, les phtisies viscérales concomitantes se ralentissent dans leur marche et que, lorsqu'au contraire, les adénites scrofuleuses semblant se résoudre et se dissiper presque complètement, les phtisies viscérales font des progrès »[2]. Nous avons dans deux cas très nettement observé les faits signalés par Guersant : Une jeune fille entre autres, âgée de 26 ans, fille d'une tuberculeuse, était atteinte d'eczéma symétrique et de psoriasis nummulaire, elle avait, en outre, de gros ganglions dans le triangle sus-claviculaire droit, à la région sous-maxillaire et cervicale gauche et à la partie antérieure de la parotide gauche. Ces derniers, les plus petits, avaient le volume d'un œuf de pigeon. Il y avait une légère obscurité de la respiration sous la clavicule gauche, signe qui fut confirmé par deux confrères de station thermale où j'envoyai cette malade. Pendant plus d'un an, les ganglions ne bougèrent pas malgré les traitements généraux et locaux les plus variés.

Elle se fit une plaie à la face dorsale du pied, qui devint fongueuse, saignante avec des végétations ayant l'aspect de la pulpe cérébrale. Après un mois de traitement inutile suggéré par les amis, elle me fit appeler. Il me fallut trois mois de soins : abrasion, cautérisation, pendant cette période les ganglions rétrocèdent manifestement. Je perds la malade de vue, dix-huit mois après, elle me prie de venir parce qu'elle tousse beaucoup, qu'elle maigrit. Je recherche les ganglions : ceux du creux sus-claviculaire droit, qui étaient mous et gros, sont réduits au volume d'un gros pois. Les ganglions situés en avant de la parotide, qui étaient également durs, offraient aussi cette dimension dans le creux sus-claviculaire gauche, un seul persiste gros comme une amande. A l'auscultation : à la respiration faible ont succédé des craquements humides qu'on perçoit aussi dans la fosse sus-épineuse du même côté. Ce cas nous a paru des plus nets au point de vue de la rétrocession ganglionnaire pendant l'évolution d'une tuberculose pulmonaire.

[1] Laennec ; *Traité de l'auscultation médiate*, 2e édition, pag. 696.

[2] Guersant, relié en 30 vol. *P. Scrofule*. Cet article de Guersant est d'ailleurs fort remarquable pour l'époque où il a été écrit.

L'adénopathie tuberculeuse précédant de peu la tuberculose s'observe surtout chez les adultes qui ont été exempts de scrofules dans l'enfance. Les scrofuleux proprement dits, les écrouelleux aux ganglions suppurés, aux cicatrices indélébiles dès leur jeune âge sont rarement phtisiques, au dire de Poisson[1], de Marfan, pour ne citer que les auteurs des statistiques les plus récentes. Mais, quand l'adénopathie survient chez un sujet de 20 à 30 ans, avec un état général d'anémie, avec des alternatives de rémission, de diminution et d'augmentation de volume, qu'elle affecte la forme, les allures de lymphadénome, dont il est quelquefois fort difficile de la différencier[2], à moins d'en extirper un fragment et de l'examiner, ce qui n'est pas sans danger (Cornil) ; il faut craindre l'apparition d'une tuberculose pulmonaire qui est déjà en état de germanisation. « Sanchez, élève de Grancher (*Dict. encycl.*, pag. 752, art. *Phtisie*), a montré qu'une adénite axillaire survenue sans cause apparente, décèle parfois une tuberculisation pleuro-pulmonaire latente ».

Quelquefois, les ganglions du médiastin devenus tuberculeux forment une masse volumineuse qui ne donne lieu à aucun symptôme parce qu'il n'y a compression ni des vaisseaux, ni des nerfs, ni de l'arbre bronchique. Dans d'autres cas, il y a compression, et on assiste alors aux phénomènes de l'adénopathie trachéo-bronchique décrite par Guéneau de Mussy et son élève Barety : toux coquelucheïde avec expectoration peu abondante, accès de dyspnée avec paroxysmes nocturnes, souffle bronchique interscapulaire, paralysie d'une des cordes vocales, irrégularité pupillaire, matité triangulaire interscapulaire, tels sont les principaux signes qui appartiennent à cette forme ganglionnaire. Dans d'autres circonstances, la compression peut être complète, déterminer une dyspnée rapide ou circonscrite à une bronche et produire un souffle qui gêne singulièrement l'auscultation. Nous avons vu un de ces cas chez une femme de 50 ans ; elle avait contracté cette affection en soignant un enfant tuberculeux ; une petite hémoptysie antérieurement, quelques ganglions sus-claviculaires, l'état général mauvais, les antécédents bien plus que l'examen local permirent de porter le diagnostic de la maladie.

A la tuberculose infantile appartient une hypertrophie généralisée à tous les ganglions et qui a été décrite par Legroux sous le nom de micropolyadénopathie infantile.

[1] *Loc. cit.*, pag. 130.

[2] Dietrich ; *Rapports du lymphadénome avec la tuberculose. Beitr. fur klin. chir.*, XVI, 2, 1897, analysé in *Revue des Sciences médicales*, janvier 1897, pag. 60.

j. *Forme larvée fébrile.*

Les tuberculoses pulmonaires évoluant sous la forme larvée fébrile, forme d'accès fébriles simulant une infection d'une autre espèce, sont quelquefois latentes ; dans d'autres circonstances, l'allure de la fièvre, l'état général, font préjuger une infection bacillaire.

On peut voir apparaître une fièvre intermittente à accès en apparence réguliers qui ont été déjà signalés depuis longtemps par Henri Roger dans la méningite tuberculeuse, plus tard, par Archambault et qu'on est trop aisément tenté de prendre pour une fièvre paludéenne de nature bénigne. On sait que l'antagonisme de la tuberculose et de l'impaludisme repose sur une opinion erronée. Cette fièvre intermittente présente deux types ; l'un bénin, décrit par M. Weill dans la *Province médicale*, février 1891. Dans le courant d'un état sub-fébrile léger, on voit s'installer une fièvre intermittente à grandes oscillations de 37° le matin à 39°,5 le soir, qui peut durer six mois.

Cette fièvre est le tableau d'une fièvre intermittente quotidienne non ressentie par le malade, qui continue à se bien porter. Il semble montrer que le processus infectieux est arrêté, il précède la cessation de la fièvre, il est vrai.

L'autre type intermittent à grandes oscillations s'observe surtout quand le poumon est ulcéré, il est beaucoup plus sévère : c'est une fièvre septique de la période ultime de la tuberculose pulmonaire. Une des formes les plus importantes est la fièvre des formes aiguës et qui est décrite sous le nom de fièvre tuberculeuse infectieuse aiguë, typhobacille (Landouzy), fièvre bacillaire prétuberculeuse à forme typhoïde, fièvre d'incubation ou prégranulique de la tuberculose (Cuffer) [1].

Sous ces noms multiples se trouvent divers états fébriles qui ont entre eux une certaine liaison. L'une des formes les moins intenses est celle décrite par Cuffer [2] sous le nom de fièvre prégranulique, par Landouzy sous le nom de fièvre bacillaire prétuberculeuse à forme typhoïde et par Chrétien (*loc. cit.*, pag. 19) sous le nom de fièvre initiale subjective.

Ce sont des accès de fièvre plus ou moins intenses accompagnés

[1] Mangin-Bocquet ; *De la fièvre dans la tuberculose et principalement de la fièvre hectique*. Thèse de Paris, 1896, pag. 35 et suiv,

Ed. Chrétien ; *Essai clinique et expérimental sur la fièvre des tuberculeux*. Thèse de Paris, 1896.

[2] *Revue de Médecine*, 1891.

d'accablement caractéristique et ne se traduisant que par une très faible ascension du thermomètre.

Une autre forme offre le caractère d'une fièvre typhoïde atténuée ou bien les oscillations sont plus considérables, plus irrégulières que dans la fièvre typhoïde, avec sensation de chaleur extrême, peu de catarrhe intestinal, pharyngé, laryngé, rares épistaxis, pas de taches rosées lenticulaires, hypertrophie de la rate, anémie globulaire extrêmement marquée, fréquence et souvent irrégularité du pouls, constituant une série de signes qui la différencient de la fièvre typhoïde. De plus, la rapidité avec laquelle la fièvre atteint les hauts sommets le deuxième ou le troisième jour, l'irrégularité extrême du tracé thermique simulant la fièvre intermittente et l'action favorable qu'exerce sur elle l'antipyrine (Jeannel) achèvent de la caractériser, d'après Mangin-Bocquet.

Strumpel a encore décrit un état subfébrile, dont la température ne dépasse pas, le soir, 38°,5 et qu'on voit persister longtemps avant l'explosion de la tuberculose.

Il en est de même d'une forme rémittente qui appartient aux formes irritables de la tuberculose. Une forme plus ordinaire est la fièvre continue à grandes oscillations, de 37° le matin à 40° le soir, survenant surtout vers quatre heures du soir et cessant vers deux heures du matin. Quelquefois, le type est inverse, c'est le matin qu'a lieu la plus grande élévation thermique et le soir l'abaissement : c'est le type inverse de Brünische.

Enfin la fièvre continue à type intermittent, ces derniers types appartiennent à la période confirmée de la tuberculose. Cependant certaines formes continues, avec légère élévation de la température, 37° le matin, 38°-38°,5 peuvent s'observer pendant des semaines, des mois chez des sujets qui vaquent à leurs occupations et qui n'ont que des signes très légers. J'ai pu suivre ainsi un jeune homme pendant quatorze mois ; sa température du soir ne dépassait pas 38°,5 au maximum. Contrairement à mes avis, il se livra à des fatigues, à des excès, qui ne tardèrent pas à produire un ramollissement rapide des tubercules et des excavations dans les sommets. Chez d'autres tuberculeux, la fièvre affecte des caractères très irréguliers.

Elle disparaît plusieurs jours, revient, et après diverses disparitions et retours, elle s'installe définitivement. On a voulu voir dans les oscillations l'image des injections de tuberculine ; le foyer tuberculeux enverrait dans le sang de petites quantités de toxines

qui provoqueraient les accès fébriles [1]. La fièvre a, chez les tuberculeux, une importance considérable au point de vue du diagnostic et du pronostic.

Il est bon de rappeler qu'il y a des tuberculoses pulmonaires qui évoluent sans fièvre, on sait combien ces cas-là sont favorables. Il en est de même de ceux qui, avec une légère élévation de température qui va même jusqu'à 39°, n'ont pas de fréquence du pouls ou dont le pouls ne dépasse pas 80 à 90 pulsations au maximum et en restant régulier.

Nous n'avons pas la prétention d'avoir fourni le tableau de toutes les formes larvées de la tuberculose pulmonaire, nous n'avons voulu donner que les plus communes, celles dont il n'existe que quelques rares observations n'ont pas été consignées ici, pas plus que ces formes hybrides, mixtes, dans lesquelles des troubles de l'hématopoïèse se mêlent aux troubles gastriques et à des manifestations nerveuses pour former un complexus pathologique dont la description appartient aux formes larvées chlorotiques, gastriques et nerveuses ; d'autres trouveront leur place dans les formes secondaires.

Forme latente.

Nous avons cru qu'il y avait également une place à part à faire à la tuberculose pulmonaire latente. Quelques médecins ont considéré latent et larvé comme deux mots synonymes. Nous nous en tenons à la définition du dictionnaire, qui nous dit que latent est une chose cachée, invisible aux yeux, dont rien ne trahit la présence, tandis que larvé indique que l'objet est simplement dissimulé à nos yeux par une enveloppe, un masque derrière lequel nous sommes sûrs de retrouver l'objet, le masque une fois tombé.

La phtisie latente est très fréquente chez les animaux. Nocard [2] a montré que chez les bovidés la tuberculose latente était très souvent observée, extrêmement fréquente, et qu'elle se cachait sous les apparences de la plus exubérante santé, qu'il a pu, grâce à l'épreuve de la tuberculine, montrer que certains bœufs qui, par le magnifique développement de leur chair et de leur graisse avaient été primés, n'en étaient pas moins tuberculeux et que l'autopsie avait confirmé ce diagnostic.

Notre illustre Laennec pensait qu'il en était de même pour l'homme : « Il n'y a rien de plus commun, dit-il, que de trouver, à

[1] Chrétien ; *loc. cit.*, pag. 43. Mangin Bocquet ; *loc. cit.*, pag. 112.

[2] Communications, Conférences diverses, Congrès de Moscou, 1897. Bordeaux. 1897.

l'ouverture du corps de sujets qui ont succombé à des maladies étrangères, aux organes thoraciques, un petit nombre de tubercules, quelquefois assez volumineux, disséminés dans un tissu pulmonaire tout à fait sain d'ailleurs, et dont quelques-uns sont déjà ramollis ou excavés. Rien n'ayant dans ces cas annoncé l'existence des tubercules, on doit, ce me semble, conclure que la même chose doit arriver souvent chez des individus tout à fait bien portants »[1], Plus loin, il revient de nouveau sur le sujet et ajoute : « L'on peut dire que le plus grand nombre des phtisies sont latentes, au moins dans le principe, car nous avons vu que rien n'est plus commun que de trouver de nombreux tubercules miliaires placés au milieu d'un tissu pulmonaire, tout à fait sain, chez des sujets qui, d'ailleurs, n'avaient encore donné aucun signe de phtisie[2]. Louis a cité huit observations de phtisie latente qui ne se sont montrées que dans les dernières semaines qui ont précédé la mort. Cependant, quelques-uns de ces cas nous paraissent mériter plutôt le nom de larvées que de latentes, car il y avait des phénomènes généraux qui auraient pu mettre sur la voie du diagnostic, et on ne s'était pas assuré de l'état des poumons par la percussion ou l'auscultation.

« Du reste, ajoute Louis, que des tubercules existent pendant un espace de temps plus ou moins considérable dans les poumons, sans donner lieu à des symptômes qui en sont presque toujours la suite, ce fait n'a rien de fort extraordinaire, puisque toutes les maladies, les phlegmasies des organes parenchymateux ou des membranes séreuses, quelquefois même celles dont la marche est aiguë, peuvent exister de cette manière »[3]. Grancher et Hutinel considèrent comme phtisie latente la période de germination pendant laquelle les signes pulmonaires sont peu sensibles (*Loc. cit.*, pag. 702) Hérard, Cornil et Hanot ne font aucune distinction entre larvées et latentes (*Loc. cit.*, pag. 550). Marfan (*Loc. cit.*, pag. 703) rappelle la fréquence des phtisies latentes. Les tubercules peuvent se développer au sommet du poumon, dit-il, sans qu'aucun signe vienne en révéler l'existence. Il cite les faits de Natalis, Guillot, Beau, Brouardel, Vibert et enfin de F. Wolf, qui a soutenu qu'on les trouvait dans presque la moitié des cadavres. Marfan ajoute: « quelques faits nous portent à penser que l'examen bactériologique des crachats, pratiqué sur une large échelle, permettrait de découvrir des bacilles dans les crachats de certains sujets chez lesquels cette découverte serait

[1] Laennec; *Traité de l'auscultation médiate*, 2e édition, pag. 612.

[2] Pag. 699.

[3] P.-C.-A. Louis; *Recherches anat., path., thérap. sur la phtisie*, 2e édit., pag. 523. J.-B. Baillière, 1843.

une grosse surprise». L'observation de Marfan nous paraît des plus exactes. Il admet deux formes de phtisies latentes : une bénigne, l'autre grave.

La première est celle qui ne se décèle par aucun trouble ni dans la nutrition générale ni dans les fonctions des organes respiratoires. La présence des tubercules dans les poumons est une trouvaille d'autopsie, la mort ayant été accidentelle ou causée par une autre maladie.

Chez les vieillards, nous avons trouvé des poumons contenant des tubercules crétacés, du mastic caséeux et quelques tubercules crus: ils n'avaient eu aucune affection thoracique digne d'être notée, durant leur vie. Deux fois ces vieillards nous avaient conté que plusieurs de leurs enfants et petits-enfants étaient morts d'affection de la poitrine, nous n'avons pas eu occasion de contrôler le rapport qu'il y avait entre ces phtisiques latents et la tuberculose chez leurs descendants.

Chez *quelques-uns* de ces sujets, atteints de ces formes de tuberculoses pulmonaires, on peut soupçonner le bacille par l'habitus extérieur: Le corps débile, la peau transparente, les membres longs et maigres, la voix grêle, une force musculaire très médiocre, une susceptibilité extrême aux effets du refroidissement qu'il paie d'un rhume ou d'accès fébriles.

Ce sont ces malades que Trousseau recommandait de ne pas traiter par le fer, les toniques stimulants. Ce sont ces malades que dans un excès de bonne intention on envoie pour se fortifier, respirer l'air vif des hauts plateaux, prendre des eaux sulfureuses, ferrugineuses, et qui sont pris d'une hémoptysie prélude d'une phtisie à marche rapide ou d'accès fébriles qui annoncent la mise en activité d'une tuberculose qui serait restée peut-être indéfiniment latente.

Il n'est personne qui n'ait été à même de reconnaître les conseils judicieux de notre illustre maître.

Il n'y a pas que des gens délicats et débiles parmi ceux qui portent une tuberculose latente, il y en a qui ont de bonnes apparences ou du moins de l'embonpoint, quelques-uns même une certaine vigueur. Cependant, il est très rare d'en trouver de capables de supporter une longue fatigue ou qui n'aient pas assez facilement des accès de fièvre.

A quels signes donc reconnaître cette forme latente ?

Les uns se contentent du doute et agissent comme si les signes tirés des anamnestiques de l'examen actuel leur paraissaient suffisants pour porter le diagnostic ; les autres recourent à la tubercu-

line et attendent de ses effets le témoignage de la présence du bacille dans l'organisme, comme on le fait chez les animaux, chez lesquels la tuberculose est si souvent latente.

On pourrait faire remarquer qu'un certain nombre de sujets réagissent à la tuberculine sans avoir de tubercules, que d'autres, qui ont des tubercules, ne réagissent pas et enfin que les injections de tuberculine sont loin d'être toujours inoffensives.

Au Congrès de Moscou, Senator, Leyden, Gerhardt, de Berlin, ont eu de fâcheux résultats de l'emploi de la tuberculine. Kernig, de Saint-Pétersbourg, a eu une mort rapide, et Jawein une phtisie miliaire. En voilà plus qu'il ne faut pour commander, sinon l'abstention complète, au moins la plus extrême prudence dans l'emploi de ces tuberculines-diagnostic.

Ce n'est pas l'opinion de Maragliano, qui, au Congrès de San Remo [1], a affirmé que, dans la première période de la tuberculose, la minime quantité de toxine qui passe dans le sang devient un stimulant énergique de la nutrition. Aussi n'hésite-t-il pas à conseiller l'emploi de la tuberculine.

Celle-ci aurait un pouvoir spécifique établi par ce fait que ses effets sont neutralisés par le sérum d'animaux inoculés du virus tuberculeux.

Ce sont les opinions personnelles de l'auteur, et, quel que soit son mérite, elles ont besoin de subir le contrôle d'autres expérimentateurs. Ceux-ci, qui ont parlé au Congrès de Berlin, ne paraissent pas si édifiés que Maragliano sur l'innocuité du moyen [2].

Formes des tuberculoses pulmonaires secondaires.

1° *Tuberculoses secondaires à des tuberculoses locales.*

La tuberculose pulmonaire est fréquemment secondaire à des tuberculoses locales primitives, et celles-ci modifient sa marche d'une façon quelquefois remarquable. La loi de Louis [3], qui veut qu'après quinze ans il n'y ait pas de tubercules dans un organe, s'il n'y en a dans le poumon, souffre de nombreuses exceptions, depuis surtout qu'on a reconnu que des lésions qui n'étaient pas considérées à cette époque comme bacillaires, leur appartiennent en réalité.

[1] *Riforma medica*, 1891, année 1896, anal. in *Revue de Pneumol.*, 1896, n° 9.

[2] Grasset et Vedel; *Du diagnostic de la tuberculose pulmonaire par les faibles doses de tuberculine. Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1896, pag. 174.

[3] P.-C.-A. Louis; *Recherches sur la phtisie*, 2e édition, pag. 183, 1843.

Ces tuberculisations locales produisent des tuberculoses pulmonaires dont la marche est très variable, mais qui, cependant, ont dans quelques cas une certaine uniformité d'allures et une gravité ou une bénignité qui n'existe pas dans la tuberculose pulmonaire commune. Tout cela est encore bien incertain, bien obscur, et l'expérimentation n'a encore que fort peu éclairé la question.

Ainsi Bulh a soutenu que, chez tout individu succombant à une phtisie granuleuse, on devait trouver une ancienne lésion tuberculeuse. Cette opinion est confirmée par l'expérimentation, qui démontre qu'il est possible de rendre tuberculeux un animal qui a subi quelque temps auparavant une inoculation d'une tuberculose atténuée, à laquelle il n'a pas succombé. Jack et Koch ont remarqué qu'une inoculation de tuberculine rend le sujet plus apte à contracter une tuberculose ultérieure. Strauss et Gameleia [1], par des injections de tuberculine composée avec des bacilles morts, ont déterminé une sorte de cachexie à laquelle les animaux succombent avec une extrême facilité. Les mêmes expérimentateurs ont produit des tuberculoses locales qui rendent les animaux très aptes à périr d'une inoculation virulente.

Il est difficile de conformer ces données avec celles de la clinique, qui a signalé la quasi immunité envers la tuberculose pulmonaire des sujets atteints de certaines lésions locales, la lenteur de la phtisie, le ralentissement dans la marche de la maladie, avec ces mêmes lésions locales.

Tuberculoses cutanées. — Les lésions cutanées sont de ce nombre : On sait que Laennec est mort, vingt ans après, d'une inoculation tuberculeuse qu'il s'était faite au doigt; chez les sujets atteints de lupus, on peut observer fréquemment de la tuberculose pulmonaire; de l'avis de tous les dermatologistes : Le lupus érythémateux donne lieu quelquefois à des tuberculoses pulmonaires assez rapides, mais les lupus ulcéreux, ulcéro-tuberculeux, atteignent le poumon avec une extrême lenteur, après cinquante à soixante ans de durée. « La tuberculose pulmonaire chez le lupeux peut évoluer lentement et n'arriver à une lésion confirmée que très tard dans la vie. La forme anatomique est la forme caséeuse avec infiltration grise, gélatiniforme, au point de vue clinique la forme larvée prédomine avec une allure aiguë paroxystique ou chronique [2]. Tel est l'aspect

[1] *Arch. méd. expérim.*, 1891.

[2] E. Renouard; *Du lupus et de ses rapports avec la scrofule et la tuberculose.* Thèse de Paris, pag. 150, 1884.

sous lequel se présente la tuberculose pulmonaire chez les lupeux, d'après un élève de M. Besnier.

Nous avons déjà signalé cette lenteur de la marche de la tuberculose pulmonaire, chez les sujets atteints d'adénopathie tuberculeuse. Celle-ci précède la phtisie pendant plusieurs mois, plusieurs années, et offre des balancements avec l'affection pulmonaire.

b. *Scrofulo-tuberculose.*

Les scrofuleux qui ont dans leurs ganglions ulcérés des bacilles atténués de la tuberculose deviennent rarement phtisiques, et, quand ils le deviennent, le mal marche avec lenteur [1].

c. *Tuberculoses osseuses articulaires.*

Des faits semblables se rencontrent dans les tuberculoses osseuses articulaires. On sait avec quelle lenteur évoluent un grand nombre d'affections osseuses articulaires. Ce n'est que très tardivement, quand l'articulation est en voie de destruction, que la carie s'est fait jour à la peau par de nombreux abcès aux trajets les plus sinueux, que le poumon se prend. L'affection pulmonaire marche du même pas que l'affection articulaire, quelquefois une opération inopportune introduit des bacilles dans la circulation, et la tuberculose des poumons passe de l'état chronique à l'état subaigu.

d. *Tuberculoses génitales.*

Dans les tuberculoses génitales le testicule peut présenter des formes très lentes, d'orchite tuberculeuse. On a cité des cas qui ont duré plusieurs années, sans retentissement sur l'état général, sur les poumons [2].

e. *Tuberculose rénale.*

La *tuberculose rénale* primitive est rare, elle est, dans la majorité des cas, secondaire et le plus souvent embolique comme l'a établi R. Durand-Fardel dans sa thèse (1886). La marche de cette tuberculose, qui ne tarde pas à être suivie d'une propagation des tubercules à l'uretère et à la vessie, se termine fréquemment par l'explosion d'une granulie pulmonaire aiguë.

Dans les formes secondaires à une maladie des reins, soit qu'il existe une néphrite tuberculeuse et même une néphrite chronique,

[1] Marfan; *Tr. Pathol.*, IV. Charcot, Bouchard, pag. 601.

[2] Chambellon; *Un cas qui a duré 32 ans. France médicale*, 19 février 1897.

comme dans beaucoup de cachexies ou que le rein ait subi une dégénérescence graisseuse ou amyloïde, la maladie pulmonaire en est singulièrement aggravée. Les altérations des bronches, l'œdème, les congestions, les hémorrhagies pulmonaires, conséquences trop fréquentes des maladies des reins, apportent un élément d'aggravation considérable à la maladie des poumons préexistante et à l'état général par l'anémie et l'hydrémie qu'elles amènent. C'est donc plutôt comme maladie rénale, en qualité de néphrite plutôt que comme foyer de tuberculose qu'agit la tuberculose rénale. Quand les reins ne sont que légèrement atteints, qu'ils ne présentent que des phénomènes irritatifs avec une légère perte d'albumine, intermittente, la marche de la maladie des poumons n'est pas notablement accélérée. Nous reviendrons sur ce point à propos de la tuberculose pulmonaire dans les néphrites chroniques.

f. *Tuberculoses cérébro-spinales.*

Nous avons insisté sur la gravité des accidents tuberculeux de l'axe cérébro-spinal et de ses enveloppes parce qu'ils entraînent la mort avant même que la tuberculose des centres nerveux ait pu se propager au poumon ou que, lorsqu'elle était contemporaine, elle ait pu accomplir son évolution.

g. *Tuberculose des voies circulatoires.*

Les affections tuberculeuses du péricarde, des vaisseaux, par la thrombose, l'embolie, les phénomènes d'asystolie qu'elles y déterminent, abrègent singulièrement la durée de la phtisie pulmonaire.

h. *Tuberculoses pleuro-pulmonaires.*

Il n'est pas jusque dans la plèvre et dans le poumon lui-même que la tuberculose de cet organe ne trouve des circonstances qui font varier sa forme, ses allures.

Rappelons la rapidité avec laquelle le poumon se granulise quand l'infection passe de la plèvre au poumon. L'arrêt au contraire que certains épanchements *providentiels* issus de pleurite tuberculeuse apporte à la marche des accidents pulmonaires.

Le même effet est attribuable à l'emphysème qui se développe particulièrement dans la phtisie fibreuse si bien décrite par Bard, de Lyon ; non seulement elle arrête la marche de la maladie, mais elle la transforme et en prolonge considérablement la durée.

L'emphysème, hâtons-nous de le dire, n'est pas une condition

nécessaire du développement du tissu fibreux, il lui est même assez souvent secondaire. Le processus scléreux de ces phtisies atrophiques de Gairdner [1] arrête le développement du tubercule. Ce n'est que plus tard qu'il deviendra une source de danger quand le champ de l'artère pulmonaire aura été par trop diminué.

Les tubercules des parties supérieures des voies aériennes : naso-pharynx, amygdales, ne paraissent exercer aucune action sur la marche de la tuberculose pulmonaire ; c'est dans le voisinage : ganglions, muqueuse des cornets, vertèbres [2], que s'exerce leur influence.

i. *Tuberculoses gastro-intestinales.*

Une des localisations tuberculeuses qui paraît avoir une action des plus fâcheuses sur la marche de la tuberculose pulmonaire, c'est la tuberculose gastro-intestinale.

Même lorsque les lésions de ces organes n'appartiennent pas à la tuberculose, en entravant l'alimentation régulière des malades, elles diminuent leurs forces, elles les laissent s'anémier, elles les privent du plus puissant moyen de défense contre la tuberculose : la suralimentation. Aussi la phtisie pulmonaire prend-elle une marche rapide, alors même que l'autopsie ne démontre que des lésions catarrhales légères de l'estomac au gros intestin (Spillmann).

Mais quand aux troubles gastriques dus à l'irritation simple de l'estomac se joignent les effets d'une ulcération de cet organe, d'ulcérations intestinales qui entraînent des pertes de sang, le rejet de matériaux albuminoïdes, d'aliments incomplètement digérés, l'affection pulmonaire court rapidement vers une terminaison fatale.

Quelquefois la suspension de la toux, de l'expectoration a donné une sécurité trompeuse et a fait croire à quelques médecins qu'il y avait alternance entre les lésions pulmonaires et les lésions de l'intestin, mais ce n'est qu'une apparence ; l'affection pulmonaire n'en marche pas moins d'une manière fatale et sans trêves (G. Sée, Ph. B., page 304).

j. *Phtisie pulmonaire chez les syphilitiques.*

La tuberculisation pulmonaire peut survenir à titre de complication dans divers états morbides autres que la tuberculose. Nous ne nous proposons que d'énumérer les plus importants ; la longue liste qui en a été dressée ne nous paraît pas justifiée. Le tableau

[1] Gairdner ; *On the pathol. anat of bronchitis. Of med. sc.*, 1850-51.

[2] Rugge ; *Tub. des amygdales cause d'un mal de Pott. Sem. méd.*, juin 96.

que l'on a fait de certaines formes n'a pas un caractère assez tranché pour qu'on puisse y trouver les motifs d'une description à part.

Il est difficile d'émettre des considérations générales au sujet de ces tuberculoses secondaires qui se greffent sur un organisme déjà sous le coup d'une affection grave, chronique; d'une diathèse.

La tuberculose peut survenir dans la première période de la maladie diathésique, ce qui est assez rare, et être le résultat d'une coïncidence ; car le sujet pouvait avoir des dispositions à contracter la tuberculose ou avoir été contaminé, ou bien la maladie diathésique aura amoindri plus tard sa résistance, et il aura acquis l'aptitude à devenir tuberculisable. Enfin, la tuberculisation est survenue dans la période cachectique de la maladie.

On essaierait vainement d'indiquer une allure, une forme spéciale, un siège anatomique particulier qui permettraient de caractériser ces formes secondaires. Cette opinion nous paraît démontrée par l'observation de la tuberculose survenue dans le courant de la *syphilis*.

Nous n'avons vu que très rarement des cas bien nets de tuberculose pulmonaire chez des syphilitiques à la période secondaire, mais il nous est arrivé quelquefois d'administrer des mercuriaux dans un but thérapeutique à des tuberculeux et de les voir se modifier rapidement, sans toutefois guérir; ce qui n'est pas douteux, c'est que la maladie pulmonaire avait subi, par l'emploi du mercure et de l'iodure de potassium, une amélioration qui ne survenait pas chez les autres. Cependant, en faisant un examen rétrospectif du malade avec la pensée d'une syphilis ancienne, il nous aurait été impossible de trouver à cette tuberculose d'autres signes que ceux de la phtisie vulgaire. Ces améliorations tenaient sans doute à ce que nous avions supprimé l'élément syphilis, nous n'étions plus qu'en face de la tuberculose pulmonaire, qui a tantôt suivi sa marche ordinaire, tantôt s'est améliorée, bénéficiant de la modification apportée à l'organisme par la suspension des effets de la syphilis et par l'emploi d'un traitement qui exerce une action modificatrice sur la nutrition, c'est l'avis de M. Jacquinet[1], dans un travail qui est le reflet des opinions de ses maîtres, MM. les professeurs Landouzy, Hallopeau, Brocq, de l'hôpital Saint-Louis.

Balzer, de l'hôpital Ricord, adopte les conclusions suivantes, sur les rapports de la syphilis et de la tuberculose pulmonaire :

I. — Quand la syphilis survient chez des individus atteints déjà

[1] *Contribution à l'étude de la tuberculose pulmonaire des syphilitiques.* Thèse de Paris, 1895, n° 172.

de tuberculose pulmonaire, elle aggrave celle-ci et en précipite la marche.

II. — Quand la tuberculose survient chez des syphilitiques, elle garde quelquefois son allure ordinaire, mais le plus souvent elle évolue d'une façon rapide si la syphilis est dans la période secondaire, ou au contraire elle reste torpide si la syphilis est ancienne.

III. — La syphilis joue un double rôle à l'égard du bacille tuberculeux :

1° Elle affaiblit l'état général et modifie le terrain sur lequel doit évoluer le bacille de Koch ;

2° De par les lésions qu'elle a suscitées sur les muqueuses du larynx et des bronches ou dans les poumons, elle en fait autant de portes d'entrée pour le bacille ;

3° Les pleurésies de la période secondaire de la syphilis surviennent chez des individus qui sont de support syphilitique et de nature bacillaire. (L. Landouzy.)

IV. — Le diagnostic entre la syphilis pulmonaire et la tuberculose pulmonaire, chez les syphilitiques, ne peut se faire que par l'absence ou la présence des bacilles dans l'expectoration.

Parmi les associations infectieuses, il n'en est pas de pire, pas de plus redoutable que la combinaison d'une syphilis et d'une tuberculose (L. Landouzy.)

Ces conclusions sont conformes à l'opinion des syphiligraphes : Ricord, Fournier et Mauriac.

k. *Tuberculose pulmonaire chez les diabétiques.*

La disposition que le diabète sucré prête à l'évolution de la tuberculose pulmonaire a été reconnue dès les débuts de l'étude de cette maladie : Morton, Coppland Nicolas et Gueudeville avaient décrit la *phthisurie sucrée.*

Plus près de nous, divers observateurs ont donné des chiffres qui témoignent de la fréquence de la tuberculisation pulmonaire chez les diabétiques. Griesinger donne la proportion de 43 %. Bouchardat, dans dix-neuf autopsies de diabétiques, a trouvé dix-neuf fois des tuberculoses.

On sait combien le diabète est variable avec les causes qui lui ont donné naissance, l'âge des sujets, leur résistance, l'hérédité.

D'une manière générale, on peut établir que la tuberculose se montre surtout chez les sujets maigres, qui ont rigoureusement suivi la diététique étroite qui était autrefois prescrite dans cette

maladie, qui se sont abstenus d'hydrates de carbone et ont fait un régime carné absolu.

L'albuminurie concomittante avec le diabète prédisposerait singulièrement les malades à la tuberculose. Bouchard a constaté qu'elle survient dans 18 % des cas où il n'y avait pas d'albumine [1].

Les hémoptysies sont rares (Christison, Recklinghausen, Marchal de Calvi). Les crachats se produisent à une période tardive, ils ont un goût sucré et empèsent le linge ; peu de sueurs, températures plus basses que les autres tuberculeux et exaspérations vespérales moins prononcées. La lésion est souvent unilatérale (Letulle), elle n'a guère de tendance à la généralisation. Sa marche est insidieuse ; il est rare qu'elle atteigne les vieux diabétiques, et sa genèse n'est pas toujours liée à la quantité de sucre émise.

La durée est variable : elle peut durer longtemps chez un malade discipliné et suivant exactement l'hygiène, le traitement qui lui est prescrit. On voit alors des temps d'arrêt (Bouchardat, Trousseau). Le plus souvent, elle évolue en huit, douze, quinze mois dans les formes chroniques, dans les formes rapides en six semaines (Huchard), en dix-sept jours dans les formes suraiguës (Letulle).

Ce qui nous a frappé, comme bien d'autres médecins, dans les cas que nous avons observés, c'est la marche insidieuse, silencieuse ; une toux sèche, courte, brève, souvent sans expectoration, un peu de chaleur à la peau, un amaigrissement rapide et, à l'auscultation, tous les signes d'une caverne assez étendue, sous la clavicule gauche le plus souvent, qui était survenue presque à l'insu du malade. On peut observer une forme gangréneuse, dans laquelle de petits blocs de poumon sont isolés dans une caverne. Monneret a fait remarquer que les crachats ont une odeur moins fétide que dans la gangrène pulmonaire ordinaire. Cependant, quand la gangrène est étendue, il ne nous a pas paru que la fétidité fût moindre ; dans ces cas, on peut voir survenir des hémoptysies assez graves, abondantes, et la vie est menacée à brève échéance.

1. *Tuberculose pulmonaire secondaire à la grippe.*

La grippe, comme l'a fait judicieusement remarquer M. le professeur Grasset, met en évidence une lésion jusque là silencieuse et qui serait peut-être restée longtemps encore à l'état latent, si cette affection n'avait réveillé la disposition, en quelque sorte endormie.

Telle personne entachée seulement d'antécédents tuberculeux

[1] Grancher, Hutinel ; *Dict. encyclop.*, art. *Phtisie*, pag. 658.

s'est trouvée porteur de lésions pulmonaires franchement ulcéreuses à la suite de poussées thoraciques auxquelles la grippe l'avait soumise[1].

M. le professeur Teissier, de Lyon, croit, de son côté, que si on avait recueilli les faits négatifs, c'est-à-dire ceux dans lesquels la grippe n'a exercé aucune action sur la tuberculose, ils seraient peut-être plus nombreux que les autres, ou du moins qu'ils démontreraient la faible influence de la grippe sur la tuberculose. Cette restriction n'ôte rien aux conclusions émises par M. Grasset. Elles nous paraissent conformes aux observations d'un grand nombre de médecins, elles concordent avec l'enquête que nous avons faite, en 1889, pour le service des épidémies de la Gironde.

La grippe détermine quelquefois le réveil d'une tuberculose latente dont rien ne faisait soupçonner la présence. Cette tuberculose marche alors avec une rapidité extrême et évolue sous forme d'une tuberculose aiguë, sous forme de typho-bacillose[2].

Dans d'autres circonstances, c'est une pleurésie qui devient une pleuro-pneumonie tuberculeuse.

La grippe peut accomplir son évolution rapidement et sa convalescence être lente, traînante ; la toux persiste, la fièvre ne disparaît pas complètement, l'auscultation révèle la présence d'un foyer circonscrit de râles muqueux ou d'un point de pleuro-pneumonie qui se transforme en râles cavernuleux. Cependant l'examen réitéré des crachats ne découvre pas de bacilles de Koch, et enfin, après un, deux mois et plus, on les voit apparaitre. Ces foyers, généralement situés vers la partie moyenne et postérieure de la poitrine, n'ont pas une grande étendue et sont sujets à des poussées congestives périphériques suivies d'hémoptysies. Elles font partie du groupe des formes curables.

m. *Tuberculose pulmonaire dans les affections chroniques des reins*

Lasègue a étudié ce point avec un soin particulier.

On voit dans le courant des néphrites chroniques se produire une bronchite qui se localise autour du foyer tuberculeux. Ce sont des râles fins, plus ou moins étendus, sans souffle, sans gros râles bronchiques. L'oppression s'accentue, et aux crachats spumeux et blancs succèdent des crachats teintés de sang. Puis les accidents albumi-

[1] J. Teissier ; *De la grippe-influenza*, pag. 169 et 170. Paris, Baillière, 1892.

[2] L.-Henri Petit ; *Notes sur les longues trèves de la tuberculose pulmonaire et sur le réveil de celle-ci sous l'influence de la grippe. Cas d'une trève de 30 ans.* Acad. royale de Médecine de Belgique, 25 septembre 1897.

nuriques : œdème, dyspnée, complications diverses, marchent côte à côte avec les accidents tuberculeux.

Les accidents urémiques éclatent hâtivement dans ces conditions, mêlant leurs troubles nerveux d'intoxication aux accidents organiques de l'altération pulmonaire.

Les accidents de dyspnée affectant la forme d'accès d'asthme, la toux, d'abondantes expectorations, des hémoptysies importantes, impriment à la marche de la maladie une allure accélérée, et la mort survient tantôt dans un accès de dyspnée, tantôt après une hémoptysie copieuse.

Dans d'autres circonstances, loin d'imprimer à la maladie pulmonaire une marche aussi rapide, l'affection rénale semble retarder son évolution, et la lésion pulmonaire paraît immobilisée, laissant le pas à l'altération rénale.

On comprend qu'il peut se créer des types divers au milieu de ces deux formes : quoi qu'il en soit du fait de cette affection rénale, la marche de la maladie est essentiellement modifiée.

B. *Tuberculose pulmonaire chez les alcooliques.*

Magnus Huss, ayant rencontré souvent des tubercules desséchés dans les poumons de sujets ayant succombé à l'alcoolisme, ne croyait pas à l'influence de l'alcool sur le développement de la tuberculose, il pense même que cette substance est susceptible d'arrêter la production des tubercules. Cette idée a fait fortune, et à Montpellier, un clinicien distingué, Fuster, avait édifié avec la viande crue et l'alcool un traitement de la tuberculose. Tripier aussi avait vanté l'usage de l'eau-de-vie dans la phtisie [1]. Cependant Bell, de New-York, en 1859, Davis, Krauss, de Liège (de la phtisie des buveurs), Launay, du Hâvre, Bouchardat, Lancereaux [2], n'ont pas tardé à reconnaître que l'abus de l'alcool ne prévient pas la tuberculose, qu'il y prédispose au contraire, et qu'il ne modifie en rien sa marche. Les travaux les plus récents n'ont fait que confirmer cette appréciation. Tous ceux qui ont eu un service de malades dans un hôpital de grande ville n'ont eu malheureusement que trop souvent l'occasion de constater l'influence néfaste de l'alcool et son action sur le développement de la tuberculose. Son action destructive sur la cellule hépatique, le rein, le système nerveux, porte à la nutrition une atteinte grave qui ne peut qu'aider au développement de la tuberculose.

[1] *De l'eau-de-vie dans la phtisie*, tom. VII, pag. 27, 1864.

[2] *Alcoolisme. Dict. encyclop.*, tom. I, pag. 641.

Les phénomènes pulmonaires sont quelquefois insidieux : une dyspnée légère, une respiration saccadée, une toux sèche, des râles secs qui ne tardent pas à devenir humides et se montrent à la partie postérieure du sommet droit (Lancereaux). Puis, du souffle, des gargouillements, une expectoration purulente, des hémoptysies, jettent rapidement le sujet dans la cachexie. A ces symptômes, se mêlent ceux de l'alcoolisme : tremblement, délire avec visions terrifiantes, apparition d'animaux, vomissements matutinaux. Dans ces cas, la marche est souvent celle de la phtisie galopante.

Dans la forme la plus chronique, six, dix mois suffisent pour que la phtisie ulcéreuse accomplisse son évolution d'une manière fatale.

Des hémoptysies abondantes contribuent à l'affaiblissement de ces malades chez lesquels se creusent des cavernes avec une grande rapidité en dépit de la vigueur des sujets chez lesquels l'affection s'est développée.

La tuberculose intestinale est encore une des causes qui accélèrent la marche de la forme alcoolique. Cette forme chronique se termine quelquefois d'une façon imprévue par le développement d'une tuberculose miliaire.

o. *Tuberculose pulmonaire dans le courant de la grossesse et de la lactation.*

Les opinions les plus contradictoires ont régné au sujet de l'influence de la grossesse sur le développement de la tuberculose pulmonaire.

Cullens, Bordeu et, plus tard, Andral affirmaient que la phtisie pulmonaire se suspendait pendant la grossesse... Après lui, Désormeaux, P. Dubois, Gardien, Montgomery, Gendrin [1], admirent une opinion mixte, c'est-à-dire des grossesses retardant la maladie et d'autres l'accélérant, une gravité variable suivant l'époque à laquelle la maladie s'était déclarée.

L'opinion actuelle est celle qu'avait soutenue Grisolle [2], puis Ch. Dubreuilh, de Bordeaux, sur l'aggravation que cet état apporte à la tuberculose pulmonaire. Les accoucheurs modernes ont confirmé ces observations [3].

On ne saurait nier que, quoique cette proposition soit vraie

[1] Voir Hérard et Cornil, Hanot ; *Phtisie pulmonaire*, pag. 322.

[2] Grisolle ; *Archives générales de Médecine*, 1850.

[3] Ortega ; *Influence qu'exercent la grossesse, l'accouchement et l'allaitement sur la phtisie pulmonaire et réciproquement.* Thèse de Paris, pag. 178, 1876. Statistique.

d'une manière générale, néanmoins elle souffre quelques exceptions. Gaulard, dans sa thèse d'agrégation [1], a relevé 7 cas d'améliorations sur 32 cas de grossesses. Mais cette amélioration ne se serait pas maintenue sur 17 accouchées, 7 fois la mort serait survenue dans la période puerpérale. La tuberculose débute vers le milieu de la grossesse chez des sujets jusque-là indemnes ou chez lesquels la tuberculose était latente, soupçonnée, en raison de fréquentes bronchites, de l'hérédité.

La maladie, une fois déclarée, marche avec rapidité, d'autant mieux aidée dans son action funeste par la grossesse, que celle-ci agit sur l'estomac, provoque des vomissements et empêche la nutrition de se faire. Aussi l'amaigrissement, la perte des forces, sont-ils très prompts. Les hémoptysies affaiblissent encore les malades ; souvent une fausse couche, un accouchement prématuré, procurent un calme relatif, mais bientôt après, la phtisie reprend sa marche en avant, et la formation des cavernes, la fièvre hectique, ne tardent pas à se produire et à amener la fin de la malade.

Hérard, Cornil et Hanot donnent une observation très nette d'une malade qui, prise de toux continuelle, d'expectoration, de crachats blancs, de vomissements après la toux, de craquements humides dans le sommet du poumon droit et en arrière, au mois d'août, devint enceinte au mois de novembre. Six mois après, la maladie n'avait pas progressé, mais une amélioration notable s'était produite dans l'état général et dans l'état local. La malade toussait à peine, n'expectorait plus, avait de l'appétit. La fièvre avait cessé, les sueurs avaient sensiblement diminué. Quant à l'état local, il avait peu varié, mais néanmoins, les râles sous-crépitants étaient moins nombreux et moins prononcés. La grossesse poursuivit son cours sans aucun incident (Hérard, Cornil, Hanot ; *Loc. cit.* pag. 324).

Ces trêves de la phtisie pendant la grossesse sont bien rares, le plus souvent c'est une granulie aiguë ou tout au moins une forme subaiguë de la tuberculose pulmonaire qui se déclare.

L'accouchement, comme la grossesse et plus que la grossesse, est une cause d'aggravation de la phtisie pulmonaire, quoique Grisolle ait vu des tuberculoses commencer dans le courant du premier état et s'amender après la naissance de l'enfant.

On a reconnu qu'il ne s'agissait, le plus souvent, que d'une sus-

[1] Gaulard ; *Influence de la grossesse sur la tuberculose*. Thèse d'agrégation, pag. 151, 1880, cite une observation de Lebert, qui a vu une femme qui a eu des enfants dans le courant de sa tuberculose, qui remontait à sept ans.

pension momentanée de la maladie, qui, après quelques jours de trêve, reprend avec une nouvelle activité sa marche première [1].

De plus, comme Brouardel [2] en a cité des cas, les organes génitaux sont envahis par les granulations tuberculeuses, et la maladie tend à se disséminer partout.

La lactation est une cause d'épuisement par la déperdition de lactose et de glycose et surtout par les fatigues qu'elle impose à la nourrice. C'est plutôt pour ces motifs que par la perte des substances ternaires lactose et glycose, comme le prétendait Bouchardat, que la lactation est une cause de phtisie.

Les analogies tirées de la tuberculose pommelière qui se produit chez les vaches, ont reçu une autre interprétation. On sait, en effet, que la maladie pulmonaire est amenée chez ces animaux soit par le développement d'une tuberculose antérieure, soit par une contamination contractée dans le courant de la stabulation.

p. *Tuberculose secondaire aux pneumo konioses.*

On a cru pendant longtemps que les poussières molles ou dures respirées par les ouvriers qui travaillent dans un milieu saturé par ces poussières étaient une cause de tuberculose pulmonaire. Les apparences extérieures du poumon avec leurs nodules scléreux, caséeux, les considérations étiologiques se basant sur les portes d'entrée que ces petites blessures faites aux bronches et au parenchyme pulmonaire devaient offrir à l'inoculation tuberculeuse, la similitude des symptômes, avaient contribué à accréditer cette opinion. Elle était établie d'ailleurs par les recherches de Lombard (de Genève), de Hirt [3]. D'autres, au contraire, affirmaient que les pneumo-konioses étaient un obstacle au développement de la tuberculose pulmonaire, se fondant sur la formation du tissu fibreux consécutif aux irritations que subit le poumon.

Pour Boulland [4], les deux opinions peuvent être acceptées. On trouve, en effet, dans les poumons des porcelainiers de très petits foyers tuberculeux entourés par des zones de sclérose qui les circonscrivent et les limitent. Avec M. Oberthur les choses se passent

[1] Ortega ; *loc. cit.*

[2] *Loc. cit.* Thèse de Paris.

[3] Voir Charcot, Bouchard ; *Traité Pathol.*, tom. IV, pag. 491. — Carrieu ; *Histologie pathologique de l'anthracose. Arch. Phys.*, 1888.

[4] *Influence de la poussière de kaolin sur la tuberculose des porcelainiers.* Congrès de la tuberculose, 1891.

autrement[1] : l'anthracose n'est pas une maladie, c'est un signe d'identité professionnelle. L'anthracose est rare et les maladies des voies respiratoires ne sont pas dues aux poussières de charbons : on peut toujours leur trouver une autre étiologie [2]. Ces poussières ne sont pas non plus curatives. La tuberculose est moindre chez les mineurs que chez les citadins pour les causes suivantes : Parce que les ouvriers travaillent dans un milieu humide et souvent acide, parce qu'ils travaillent par petits groupes et qu'ils sont soumis à un continuel déplacement. Nous n'avons pas d'expérience personnelle pour juger de la valeur de l'opinion de M. Oberthur, mais, parmi les cas de phtisie pulmonaire que nous avons pu voir chez les ouvriers qui travaillent dans les cales de navires à l'arrangement des provisions de charbon, au milieu d'une atmosphère saturée de poussières, la tuberculose relevait autant des excès alcooliques, de l'hérédité, de la contagion que de l'action de l'anthracose.

Les tonneliers, qui travaillent dans de vastes celliers humides et froids, qui se livrent à des excès alcooliques, les verriers en verre noir sont plus atteints que les manœuvres travaillant à loger le charbon dans les cales de navires.

Les signes de pneumokonioses ont une grande ressemblance avec ceux de la tuberculose pulmonaire. Ils surviennent à l'occasion d'une bronchite, d'une pneumonie, amènent une diminution de la sonorité, du murmure vésiculaire, des râles sibilants, ronflants, puis le malade maigrit, s'affaiblit, les signes d'une induration pulmonaire se produisent, l'expectoration noire devient muco-purulente et teintée de sang.

La respiration est alors haletante, coupée par des accès de suffocation, le malade a tout l'aspect d'un phtisique, il meurt avec les signes d'une induration fibreuse du poumon ou avec des signes cavitaires.

La mort a lieu dans le courant de la fièvre hectique, ou par asphyxie.

L'anthracose pulmonaire est d'assez longue durée, mais quand la tuberculose survient, sa marche est abrégée ; dès le début il se

[1] Oberthur ; *Anthracose et tuberculose : étude sur les ouvriers des houillères*. Thèse de Paris, avril 1897.

[2] R. Tripier, dans un travail important publié dans le *Lyon médical*, 1884, rappelle l'opinion de Fabre (*De l'état sanitaire des mineurs de nos jours*. Paris, 1880), qui ne croit pas à l'action nocive des poussières de charbon sur le poumon. Tripier, dans ses conclusions, pag. 144, ajoute : Tant qu'on n'aura pas fait de statistique, on ne pourra rien conclure touchant l'influence de l'inhalation des poussières charbonneuses ou autres sur les maladies des voies respiratoires.

produit de l'amaigrissement, de la fièvre, des sueurs, qui n'apparaissent qu'à la dernière période, dans la pneumo-koniose, des phénomènes laryngés très rares également dans l'anthracose du poumon; l'hémoptysie y est plus fréquente, l'ulcération pulmonaire plus habituelle dans les cas mixtes, enfin l'examen des crachats lèvera tous les doutes en montrant les bacilles caractéristiques [1]. Le diagnostic n'est pas cependant sans présenter quelquefois de certaines difficultés.

En résumé, l'action des poussières sur le développement d'une affection chronique des poumons est contestable, elle n'est point provocatrice de la tuberculose, et, quand celle-ci survient, sa marche est tantôt ralentie par un processus scléreux, tantôt ces symptômes s'ajoutent à ceux de l'affection anthracosique pour hâter la fin du malade par le développement d'une phtisie ulcéreuse.

On a décrit encore un *certain nombre de formes cliniques de la tuberculose pulmonaire greffée sur d'autres états morbides*, qui, influencés par ces maladies, les influençant à leur tour, présentaient une marche spéciale.

Ce sont des tuberculoses pulmonaires consécutives à des lésions de cet organe, comme celles qui sont l'objet du travail de M. Bouyer sur le développement de la *tuberculose pulmonaire dans les kystes hydatiques du poumon* (Thèse de Paris, 1896, Bouyer). La tuberculose pulmonaire consécutive au *traumatisme des poumons*, etc. [2]

On voit quelle *multiplicité de formes* nous aurions bientôt à décrire et sans que nous puissions donner une idée bien précise de leur aspect, de leur marche, sans que nous puissions en tracer un contour nettement arrêté.

Il en serait de même d'une *phtisie arthritique* qu'on reconnaît à des caractères de bénignité, de curabilité, à la lenteur de la marche. Pour ceux qui n'admettent pas l'arthritisme, ce sera l'herpétisme qui sera en cause, enfin ceux qui n'admettent pas les diathèses la désigneront sous le nom de torpide et y verront simplement une influence du terrain. Il est certain qu'il existe des tuberculoses pulmonaires à marche lente, à longues trêves, apyrétiques, tirées de temps à autre de leur torpeur par des poussées aiguës, fébriles, qui font craindre une marche funeste à bref délai, puis tout s'apaise et rentre dans l'ordre sous l'influence d'une médication bien dirigée ou d'une simple et prudente expectation. Or ces formes se rencontrent chez les sujets les plus divers et souvent chez des gens qui n'ont aucun des attributs auxquels on reconnaît l'arthritisme.

[1] Voir Balzer, article *Pneumokoniose*. *Dict. de Méd. et de Chir. prat.*

[2] Vassier; Congrès de Montpellier, 1879.

La phtisie scrofuleuse a été décrite à propos des tuberculoses pulmonaires qui surviennent dans le courant des lupus de la face, chez ceux qui ont des adénites strumeuses. Nous avons vu avec quelle lenteur cette forme évolue, et nous avons cité les preuves de la difficulté avec laquelle les sujets qui portent sur leur peau, dans leurs ganglions, des bacilles de Koch dégénérés s'inoculent dans leurs poumons le bacille développé et virulent. Une nouvelle étude de la phtisie scrofuleuse aurait fait double emploi.

La phtisie héréditaire a-t-elle donc une physionomie si précise qu'elle ne puisse être confondue avec une autre ? Que de fois cette phtisie héréditaire n'est que le résultat d'une contagion ! c'est donc plutôt une forme due à la contagion qu'il faudrait décrire. Les uns faisant, sous le nom de phtisie héréditaire, le tableau d'une tuberculose pulmonaire à marche lente, d'autres le tableau d'une phtisie aiguë ou à marche suraiguë.

Que de fois, dans les familles où cinq, six membres sont enlevés en quelques mois, on invoque l'hérédité et on néglige la contagion qui a frappé toutes ces victimes, qui n'ont pas voulu se séparer de leurs chers malades et ont puisé auprès d'eux le germe d'un mal qu'ils étaient si bien préparés par leurs souffrances morales, par leur constitution, à recevoir et à en mourrir.

On ne saurait nier dans une certaine mesure l'hérédité même chez les animaux : elle a été prouvée par des recherches anatomo-pathologiques et par l'expérimentation[1]. Mais les expériences, les recherches de Nocard ont montré le rôle minime que joue l'hérédité en comparaison de la contagion. L'hérédité indirecte, celle qui crée par l'état d'infériorité des générateurs une poitrine déformée, une constitution débile, a souvent plus de chances de fournir à la tuberculose un terrain propice.

On a encore décrit des formes *suivant les climats*, forme rapide aiguë, hémorrhagique des *pays chauds*, forme plus lente, plus chronique des *pays* froids, où domine la scrofule, une forme *vermineuse*, *une forme de tumeur*[2], *une forme secondaire* au *cancer*[3], à la variole[4], etc.

[1] Galtier ; *Hérédité de la tuberculose animale*, pag. 535. Congrès pour l'étude de la tuberculose, 1888. — Bang, de Copenhague ; *Hérédité, tuberculose animale. Id.* pag. 537. — Malvoz, de Liège ; *Hérédité de la tuberculose. Id.*, pag. 538. — La discussion à ce sujet.

[2] Askanasy ; *De la tuberculose se présentant sous forme de tumeur* (*Zeitsch. f. klin. med.*, 1897, pag. 360). Deux observations : *Tub. pleuro-pulmonaires sous forme de tumeur ; Forme atténuée de tub.*

[3] Georges Clément ; *Sur les formes rares de la combinaison du cancer et de la tuberculose. Revue de la tuberculose*, pag. 111, 1895.

[4] Voir Babes, *Associations bactériennes*. Congrès tuberculose, 1889, pag. 543, 1895.

Nous n'irons pas plus loin dans cette énumération, elle n'avait d'autre but que de donner les motifs pour lesquels nous avons cru devoir nous borner dans l'étude des formes, tout en acceptant bien volontiers que, mieux étudiée, on pourra trouver d'autres types cliniques qui auront des caractères communs qui les réuniront dans un même ensemble, et des caractères particuliers qui les sépareront des autres.

Tuberculose pulmonaire associée a d'autres microbes.

Koch, dans son ouvrage sur la tuberculose, avait remarqué, dès le début de ses recherches, que le bacille de la tuberculose était fréquemment associé à d'autres bacilles [1]. Dans un petit nombre de cas, d'autres bactéries pénètrent dans les cavernes, mais ce sont toujours des bactéries bien déterminées et on n'y trouve pas simplement les bactéries de la putréfaction ; il faut au contraire supposer que certaines bactéries possèdent la faculté d'y exister. Koch y avait trouvé le microbe du pus bleu, le micrococcus tetragenes dont Gaffky, Cornil et Babes ont démontré les propriétés pathogènes. Koch croyait que ce bacille avait contribué à la destruction du poumon. Dans un cas où la maladie évolua en trois semaines avec des symptômes typhiques, on constata, à côté des bacilles de la tuberculose, la présence, dans les vaisseaux du poumon, d'amas de micrococcus. Watson-Cheyne reproduit un cas semblable. Koch supposa qu'un ganglion s'était ouvert dans un vaisseau et avait amené une tuberculose miliaire. L'organisme, devenu alors peu résistant, s'était laissé infiltrer par un microbe rond qui avait pénétré par une ulcération de la langue, aggravé la maladie et amené la mort de l'individu. »

Grancher et Hutinel [2] « pensaient que puisqu'on trouvait dans le poumon, à côté du bacille de la tuberculose, d'autres bacilles pathogènes, on pouvait se trouver en présence de processus mixtes. De la combinaison des bacilles tuberculeux avec les bacilles pathogènes devaient résulter des modifications dans la marche de la tuberculose. Cette multiplicité de germes rendrait, d'après eux, l'étude des pneumonies pérituberculeuses extrêmement difficile. »

Babes (*Loc. cit.*, page 545) a étudié ces associations bactériennes sur 93 autopsies d'enfants à Bukarest, il a constaté dans 65 cas

[1] *La tuberculose chez les variolisés*, d'après M. Chauvais. Thèse de Paris, 1897, n° 575.

[2] Art. *Phtisie. Dictionnaire encyclopédique des Sciences médicales.*

l'existence d'une tuberculose plus ou moins accusée des ganglions du cou, du médiastin ou des grosses bronches; 10 fois la tuberculose seule avait occasionné la mort; dans les autres cas, celle-ci aurait été provoquée par des microbes étrangers associés au bacille de la tuberculose, mais auxquels seraient imputées les lésions terminales et l'issue funeste.

Babes a trouvé, à côté du bacille de la tuberculose, le bacillus pneumoniæ de Friedlander, pour les cas de suppuration, le streptocoque pyogène, le staphylocoque doré ou blanc, le bacillus pyogène fétidus; ils se retrouveraient dans les ganglions. Babes conclut que la tuberculose pulmonaire facilite l'invasion de l'organisme par d'autres microbes pathogènes. Ceux-ci, à leur tour, favoriseraient la dissémination du bacille de Koch, et contribueraient à provoquer les poussées aiguës dans la tuberculose chronique et dans les tuberculoses latentes ganglionnaires. Plus tard, Cornil et Babes ajoutent à ces actions microbiennes la propriété de provoquer, sur les parties envahies par les tubercules et accessibles aux microbes, des ulcérations, des hémorrhagies.

Czaplewski[1] ne doute pas que les microbes que l'on trouve dans les crachats ne prennent une part importante à l'évolution si variable de la tuberculose pulmonaire et de ses exacerbations fébriles.

Cornet, qui a trouvé des streptocoques, des staphylocoques et le bacille pyocyanique, considère la tuberculose comme un processus infectieux mixte.

D'après Ziegler, les foyers de broncho-pneumonies secondaires sont dus à l'aspiration des produits de ramollissement des foyers tuberculeux primitifs.

Presque tous les auteurs qui se sont occupés de ce sujet, et dont Strauss donne l'opinion, comme Strumpell, Maragliano, Mosny, Aviraguet, Tschistowitsch, Baumier, émettent la même conclusion : La tuberculose est une infection mixte.

Marfan interprète les lésions dans le même sens et croit que la phtisie aiguë pneumonique est associée à d'autres infections, qu'elle est le produit d'une infection mixte. Il énumère (*loc. cit.*, pag. 676) les divers bacilles qu'on a trouvés dans la tuberculose, à savoir : le streptocoque pyogène, le staphylocoque pyogène, le pneumocoque, la diplobactérie de Friedlander, le bacille pyocyanique, le micrococque tétragène, un bacille donnant une couleur aromatique verte (Solles), le microbe qui colore les crachats en vert, des protéi, des

[1] Voir, pour ces détails et les suivants : Strauss ; *La tuberculose et son bacille*, pag. 685, année 1895.

aspergillus jaunes ou noirs, des sarcines, des leptothrix, de l'oïdium albicans.

Ces microbes, dit Marfan, élaborent des poisons qui joignent leurs effets à ceux du bacille de la tuberculose. Localement, ils augmentent la suppuration pulmonaire. De plus, ils peuvent infecter tout l'organisme.

Un pas de plus et on revenait à l'ancienne dualité de la phtisie pulmonaire : turbercule vrai et pneumonie caséeuse de Virchow.

Orth et Orthner ont été ceux qui ont le plus particulièrement soutenu qu'il faut distinguer dans le poumon des phtisiques deux processus pathologiques : la formation des tubercules et le développement des lésions pneumoniques.

Petruschky, ayant constaté fréquemment, 8 fois sur 14, le streptocoque pyogène, dans les crachats des fébricitants, dans leur sang et dans leurs organes, pense qu'il s'agit dans ces cas d'une véritable septicémie avec la fièvre hectique caractérisée par ses ascensions vespérales brusques et ses défervescences matinales.

Jacowsky, par l'examen du sang pris sur le doigt, a trouvé 8 fois sur 9 un développement de staphylocoque blanc ou doré ou de streptocoque pyogène, seuls ou associés aux deux autres.

Après un minutieux exposé de ces opinions, Strauss donne à son tour le résultat de ses observations, de ses recherches expérimentales. Il réfute la théorie de Jacowsky.

En prenant, dit il, du sang avec une aiguille stérilisée dans une veine du pli du coude dont la peau a été stérilisée, chez des fébricitants, dans 13 cas les cultures sont restées constamment stériles. La fièvre hectique des phtisiques n'est donc pas une septicémie. Quand on en trouve, il s'agit d'affections extrêmement graves, promptement mortelles.

Tout en admettant que, dans le courant d'une phtisie, les microbes pathogènes communs, streptocoques, staphylocoques, pneumocoques, soient capables de déterminer des poussées de bronchopneumonie, de pneumonie franche, il faut reconnaître que ce ne sont là que des complications, des lésions surajoutées. L'argument tiré de l'exsudat intra-alvéolaire riche en fibrine, comme caractère de ces bacilles pathogènes opposé aux formations épithélioïdes des tubercules, a été réfuté par le professeur Renaut de Lyon et son élève Riel, qui ont montré qu'autour des foyers pneumoniques tuberculeux, l'infiltration gélatiniforme de Laennec était bien catarrhale et fibrineuse.

La présence d'un réticulum fibrineux dans l'exsudat intra-alvéolaire n'implique pas nécessairement l'origine non tuberculeuse d'une phlegmasie pulmonaire.

Les microbes étrangers: streptocoques, streptopneumocoques etc., ne sont pas aussi constants, ajoute Strauss, qu'on a bien voulu le dire ». Frankel et Troye (*Loc. cit.*), eux aussi, n'ont pu mettre en évidence aucun de ces bacilles, ni par la coloration, ni par les cultures, ni par l'inoculation dans les foyers d'infiltration pneumonique aiguë chez les tuberculeux. Le bacille de la tuberculose se trouve dans les foyers hépatisés, tantôt en abondance, tantôt très clairsemé, et quelquefois, il fait totalement défaut.

« D'après Frankel et Troye, le processus pneumonique pouvait être produit par la sécrétion du bacille provenant des tubercules avoisinants. Les microbes étrangers n'interviennent qu'à titre d'éléments surajoutés venant compliquer ou modifier plus ou moins le processus foncièrement tuberculeux dans le principe, dans son évolution et par l'ensemble de ses caractères (Strauss) ».

En résumé, pour Strauss, sans nier que des microbes pathogènes soient susceptibles de provoquer des poussées phlegmasiques aiguës dans le courant de la tuberculose pulmonaire aiguë ulcéreuse, il croit qu'on a exagéré l'importance de ces infections secondaires. Que ces microbes étrangers ne sont ni la cause de la fièvre hectique, ni les agents initiaux et exclusifs de ces infiltrations bronchopneumoniques ou pneumoniques qui surviennent dans le cours de la phtisie pulmonaire ; le bacille de Koch lui paraît apte à produire ces effets tout aussi bien que la caséification des produits inflammatoires.

Depuis le travail de Strauss, d'autres travaux ont été publiés, concluant, les uns à l'action des toxines sécrétées par le bacille de la tuberculose [1], les autres à une autre interprétation des infections mixtes. Schabad [2], de Pétersbourg, a étudié au point de vue de l'infection mixte 31 cas de tuberculose pulmonaire. Les recherches bactériologiques des crachats (méthode de Kitasato) et parfois le sang ont été contrôlés, dans les cas suivis de mort, par l'examen bactériologique et histologique du tissu pulmonaire et par l'étude bactériologique du contenu des cavernes, du sang et des organes.

Il ne reconnaît qu'au streptocoque vrai le pouvoir de joindre ses effets à ceux du bacille de Koch pour le développement du processus pneumonique, il ajoute son influence à celui du bacille tuberculeux pour agir sur l'état général et sur la fièvre par les toxines qu'ils élaborent, il prend part à la formation des cavernes,

[1] Sciola, de Gênes, Congrès de médecine en Italie, 1896.

[2] Schabad, de Saint-Pétersbourg ; *Infection mixte dans la tuberculose pulmonaire. R. Arch. Rev. de pathol. Bact*, octobre 1896, analysé dans *Revue de Pneumologie*, n° 11, pag. 100, 1896.

il peut enfin provoquer la septicémie, qui emporte rapidement les malades.

Dans la tuberculose chronique, sans infection secondaire, la fièvre hectique est caractéristique.

Dans la tuberculose pulmonaire à infection secondaire avec le streptocoque, la courbe typique s'observe rarement, mais on observe, dans la plupart des cas, la température du type rémittant ou s'approchant du type continu.

Il faut, à n'en pas douter, ajouter à l'action du bacille les effets des toxines qui prennent naissance au niveau des foyers tuberculeux. Bouchard en a isolé une qui a un pouvoir hyperhémiant, l'ectazine, Zuelzer une qui a une action convulsivante, elle a été également isolée par Sciola de Gênes. Weyl en a séparé une, qui possède une propriété nécrosante, et Marfan (*Traité de Méd.*, pag. 675) propose de désigner sous le nom de troubles et lésions paraphtisiques les groupes morbides qui ne sont pas sous la dépendance directe du bacille de la tuberculose. Il en distingue quatre :

1° Les troubles dynamiques sans lésion anatomique appréciable (dyspepsie initiale, albuminurie sans lésion, etc).

2° Hyperhémie, œdème, inflammations banales, gastrites, néphrites, névrites ;

3° Stéatoses et nécroses cellulaires ;

4° Dégénérescence amyloïde du foie.

M. Marfan termine ses considérations générales sur ce sujet en disant qu'à l'heure actuelle il est impossible d'établir une relation entre tel ou tel trouble et telle ou telle toxi-infection.

Après ce long exposé sur les infections secondaires, on peut conclure que la question n'est pas tranchée et que nous ignorons la part que les bacilles secondaires prennent aux divers processus de la tuberculose pulmonaire. Puisqu'on a trouvé des complications broncho-pulmonaires dans la tuberculose pulmonaire sans microbes secondaires, que l'examen du sang, pratiqué avec toute la rigueur qu'exige cette recherche, a été négatif et que, cultivé, ce sang est resté stérile ; enfin que la fièvre tuberculeuse s'observe surtout avec son maximum d'intensité dans la granulie aiguë, qui est considérée comme une tuberculose indemne de tout mélange (Leyden).

Se basant sur ces considérations, sur ces expériences, Strauss, comme je l'ai dit plus haut, se croit autorisé à penser que le bacille de Koch suffit la plupart du temps à provoquer seul l'inflammation

pneumonique et la caséification. Récemment, Luzzato [1] a constaté que chez les vieillards les infections mixtes sont très rares, ce qui expliquerait le peu de réaction présentée par les poumons et la lenteur de la maladie.

Cette opinion, ainsi que celle de Sprenger [2], témoigne du rôle un peu exagéré qu'on a attribué aux infections mixtes. Sprenger a entrepris sous la direction de Koch et dans son laboratoire la recherche des bacilles autres que celui de la tuberculose. Dans des crachats traités par la méthode de Kitasato, il a trouvé des streptocoques, des staphylocoques, des diplocoques (Talamon, Frankel), des microcoques tétragènes et quelquefois, mais rarement, le bacille de l'influenza de Pfeiffer. Ces bacilles se montrent tour à tour actifs et passifs. Quand on en constate par des examens réitérés un petit nombre dans les crachats, Sprenger et Koch pensent qu'on ne saurait leur attribuer la fièvre, surtout si elle est persistante, ce sont les tubercules qu'il faut incriminer.

Il en déduit des conclusions thérapeutiques affirmant que les cas seuls où la fièvre est due aux streptocoques tirent quelque utilité des cures d'air et du traitement ordinaire de la tuberculose.

En résumé, l'action des infections secondaires a été exagérée, mais elle ne saurait être niée, le bacille de Koch comme celui de la diphtérie peut très bien avoir des propriétés virulentes exaltées par la présence d'un autre bacille [3].

On attribue aujourd'hui une virulence variable [4] au bacille de Koch. N'est-ce pas là ou dans la production de toxines plus ou moins importantes que se trouve l'explication des lésions diverses de la tuberculose pulmonaire, les autres microbes ne jouant que le rôle de saprophytes ?

D'autres bacilles semblent n'apporter aucune modification à la marche de la tuberculose. Il en serait ainsi du bacille de la lèpre, qui évolue à côté du bacille de la tuberculose sans lui imprimer aucun changement. Cela résulterait des recherches d'Auché et Carrière [5] chez un lépreux atteint d'abcès tuberculeux de la marge da l'anus.

[1] Luzzato ; *Centralbl. fur Bactériologie*, pag. 68, 1897.

[2] Sprenger; *Zeit. f. hyg. and Infections*, tom. XVIII, 2, analysé in *Sem. méd.*, pag. 99-100. — Voir aussi Evans; *Recherches des bacilles des cavernes. Virchow's Arch.*, tom. CXV, pag. 185.

[3] Galtier, Charrin, Duclert; *Influence des associations microbiennes, exaltation de la virulence de certains microbes.* Acad. des Sc., avril 1894; Soc. de Biologie, 8 août 1894.

[4] Kimla, Poupe et Vesely ; *Contribution à la biologie et à la morphologie du bacille de la tuberculose.* Congrès de Moscou.

[5] Communication au Congrès de Nancy, 1895.

1° *Tuberculose secondaire à l'aspergillose*

Le bacille de Koch peut quelquefois s'associer dans son évolution avec des spores de champignon qui végètent avec facilité sur les surfaces ulcérées et en pleine déchéance organique.

Divers champignons jouissent de cette propriété, mais on connaît surtout les effets de l'aspergillus fumigatus et l'actinomyces nocardia. L'aspergillose [1] se développe chez des tuberculeux qui n'exercent aucune des professions qui exposent à cette infection. L'origine des spores était inconnue, peut-être c'était-il le résultat d'une auto-infection ; de même que la tuberculose survient dans le courant de l'aspergillose (Renon, pag. 254). Les symptômes sont des plus indécis; l'aspergillose déterminant des symptômes tout à fait semblables à ceux de la tuberculose pulmonaire, il n'y a que l'examen bactériologique des crachats qui puisse permettre de reconnaître la maladie.

La marche est tantôt tout à fait semblable à une tuberculose pulmonaire, à une dilatation des bronches avec bronchite chronique ; elle peut prendre l'aspect clinique d'un cancer du poumon, d'un infarctus, suite d'une maladie du cœur, en un mot de toutes les affections qu'elle vient compliquer (Renon. *loc. cit.*, pag. 260).

De petits crachats sanguinolents répétés et, chez les caverneux, une expectoration sans odeur, doivent attirer l'attention.

Marche en général très rapide, l'association est souvent terminale; mais il se peut aussi qu'après avoir servi d'entrée au bacille de Koch l'aspergillose disparaisse en donnant à cette tuberculose une lenteur d'allures spéciale et une tendance marquée à l'évolution scléreuse (Renon).

Hueppe et Fischel ont signalé les analogies que présentent les formes ramifiées et renflées des cultures du bacille de Koch avec les cultures de l'actinomycose, Le bacille de Koch, tel qu'on le rencontre dans le corps des animaux, est la forme bacillaire d'un microorganisme qui, dans les cultures artificielles, se développe avec l'aspect d'un filament ramifié ?

En 1897, MM. Babes et Levaditi sont venus à l'Académie de Médecine de Paris (20 avril 1897) soutenir avec Fischel et Coppen-Jones que le bacille de la tuberculose n'était pas une bactérie mais bien un champignon d'un ordre plus élevé, présentant des éléments ramifiés, des crosses et des corpuscules métachromatiques.

[1] Dr Renon ; *Etude sur l'aspergillose chez les animaux et chez l'homme*, pag. 258. Paris, 1897.

En somme, d'après les recherches de Lavaditi et de Babes sur les colonies de bacilles tuberculeux, on peut constater toutes les formes identiques au champignon, de l'actinomycose. Elles ne s'en distinguent que par la réaction d'Erlich.

On doit donc, d'après ces observateurs, placer le bacille de la tuberculose dans une famille intermédiaire aux bactériacées et aux ascomycètes.

L'actynomices nocardia ou nocardia bovis [1] détermine du côté du poumon des troubles variés surtout des pleuro-pneumo-scléroses. Un élève du professeur Poncet, deLyon ,Naussac [2], a étudié l'infection des poumons par ce champignon. Il en décrit trois formes : une broncho-actinomycose dont il donne une seule observation : une pneumo-actynomycose, qu'il a observée quatre fois et une pleuro-pneumo-actynomycose dont il rapporte 13 observations. En joignant à ces observations, dont le diagnostic est précis, celles qui ont été décrites par différents auteurs sans nettement spécifier les parties atteintes du poumon, Naussac a assemblé 63 observations d'actinomycose pulmonaire.

Quand la maladie est simple, elle marche insidieusement, et affecte tout à fait les allures d'une tuberculose pulmonaire à marche chronique. On connaît un certain nombre d'observations comme celle d'Heusser [3], dans laquelle la malade fut atteinte d'une pleurésie avec épanchement qui donna issue par la ponction à 600 gram. de liquide. Puis elle s'affaiblit, se cachectise. On ne trouve pas de bacilles dans les crachats, et, malgré l'absence de signes stéthoscopiques nets,on diagnostique une tuberculose et on conseille Davos. Elle y va seulement au bout de trois mois. Au moment de son départ, on constate tous les signes d'une tuberculose du sommet et d'une caverne du lobe moyen.

On examine de nouveau les crachats, et on trouve des actinomyces. Un traitement tonique et de l'iodure de potassium amènent la guérison.

Quand la tuberculose se joint à l'actinomycose, la marche est plus rapide, les hémoptysies sont plus fréquentes, mais il est arrivé qu'à l'autopsie on a trouvé de l'actinomycose quand on croyait trouver la tuberculose, et celle-ci jointe au champignon quand on croyait ne trouver que de l'actinomycose pure.

On espérait que la tuberculose exercerait une action curative sur

[1] A.-H. Pilliet ; *L'actinomycose Nocardia bovis. Progrès médical*, 1897, n° 23, 30 octobre, 13 novembre.

[2] Naussac ; Thèse de Lyon, 1896.

[3] Analysé in *Gaz. hebd. Méd. et Chir.*, pag. 116, année 1896.

l'actinomycose, mais, comme l'a constaté Friedrich [1], elle est sans action sur ce champignon, et, quand elle agit chez un malade actinomycosique, c'est qu'il est aussi tuberculeux.

L'actinomycose peut se montrer dans un poumon tuberculeux et *vice versa*, la tuberculose peut envahir un poumon actinomycosique.

Les antécédents, le développement lent de la maladie, une tumeur externe actinomycosique, mais surtout l'examen des crachats et, si cela est indispensable, l'épreuve de la tuberculine permettront de préciser le diagnostic.

2° *Les Pseudo-Tuberculoses.*

Nous n'avons qu'à signaler ici, sans nous y arrêter, les pseudo-tuberculoses. Elles se présentent sous l'aspect de petites granulations grisâtres qu'on observe sur les séreuses, les parenchymes pulmonaires, hépatiques et rénaux. Quelques-unes des granulations sont produites par des : injections artificielles. Laennec (*Loc. cit.*, pag. 572) parle d'un élève de Broussais, qui prétendait pouvoir « produire à volonté des tubercules en irritant d'une certaine manière les poumons d'un chien ». L'auteur ne voulut pas faire connaître son procédé. Depuis, on a souvent essayé de provoquer ces tuberculoses artificielles. Hip. Martin[2], qui a consciencieusement et remarquablement étudié ces faits, s'est surtout servi de la poudre de lycopode, de la poudre de cantharide et du poivre de Cayenne, Kockel, du sagou [3]; ces substances produisent des troubles semblables à ceux du bacille, dans la première période et la formation de cellules géantes. Dans d'autres circonstances, ces pseudo-tuberculoses sont provoquées par des schizomycètes, le bacille court de Charrin et Roger, le bacille de Courmont, des amas zoologiques (Grancher, Ledoux, Lebard).

D'après Preisz, la majorité des cas de pseudo-tuberculose bacillaire artificielle des lapins et des cobayes sont le produit d'un seul et même organisme, le strepto-bacille de la pseudo-tuberculose.

Les cas de Courmont, Manfredi et Preisz sont dénommés par ce dernier pseudo-tuberculose ovine parce qu'elle a été tirée du mou-

[1] Voir Friedrich ; *Actinomycose et tuberculine*, analysé in *Gaz. hebd. Méd. Chir.* Paris, 1896.

[2] Hip. Martin ; *Tuberculose des séreuses et du poumon, Pseudo-tuberculose. Archives de Physiologie.* 1880, pag. 131.

[3] Kockel ; *Histogenèse du tub. miliaire. Revue des Sciences méd.*, pag. 67, janvier 1897.

ton. Il y aurait encore une pseudo-tuberculose de la souris qui a été étudiée par Kutscher[1].

A côté de ces bacilles se rangeraient les moisissures, les champignons, comme l'aspergillus fumigatus, le nocardia actynomyces et bien d'autres moisissures incomplètement étudiées encore, qui amènent dans les poumons des aspergilloses et actinomycoses primitives pulmonaires évoluant comme des tuberculoses.

Les parasites animaux, en dehors des hydatides assez fréquentes chez les animaux, sont très rares chez l'homme. Cependant l'ollulanus tricuspis de Leuckart a produit dans les alvéoles pulmonaires des diapédèses adondantes de leucocytes, et une infiltration embryonnaire des parois. Les masses zoogleiques de Malassez et Vignal[2] appartiennent peut être bien à ces pseudo-tuberculoses.

Toutes ces pseudo-tuberculoses ont une singulière ressemblance clinique avec la tuberculose de Koch au point de vue que le hasard, la nécropsie ont seuls permis de reconnaître l'erreur.

Depuis que l'examen bactériologique des crachats est habituellement pratiqué, on reconnaît beaucoup plus facilement la cause des accidents, quoiqu'elle soit encore observée quand les produits ne sont pas éliminés par l'expectoration et que la tuberculose vraie s'est associée à la pseudo-tuberculose. La première est le plus souvent diagnostiquée, mais la seconde est méconnue.

L'*impaludisme* peut aussi simuler la tuberculose comme l'a constaté de Brun, qui a publié un travail intéressant sur le pneumo-paludisme du sommet du poumon[3]. Il se caractérise par une toux tantôt rare, tantôt fréquente, quinteuse, fatigante au moment des accès de fièvre et sans expectoration, ou si elle se produit, elle est dépourvue de bacilles tuberculeux. Matité, résistance au doigt,

[1] Récemment, M. Paul Courmont a communiqué à la Société de Biologie, 13 novembre 1897, un cas d'arthrite dermo-hémorrhagique du coude, dans lequel il a trouvé un bacille de Koch avec cellules géantes. Il l'a inoculé en séries aux cobayes et a retiré de ces tubercules un strepto-bacille semblable macroscopiquement et histologiquement à ceux de Koch, donnant lieu à une infection à marche rapide et à des tubercules comme ceux du bacille de Koch.

Voir l'analyse du travail de J. Eberth et Preitz, dans *Revue des Sciences médicales*, 1897, pag. 487.

[2] *Arch. Physiologie*, 1894. — Voir aussi l'étude de Foerster, sur l'*Oospora Foersteri* ; de Sauvageau et de Radau, une communication à la Société de médecine de Berlin, sur les *Champignons de la levûre dans le poumon*, octobre 1897.

[3] De Brun ; *Pneumo-paludisme du sommet. Revue de Médecine*, pag. 361 et suiv., 1896.

exagération des vibrations thoraciques, souffle bronchophonie. Pas de craquements, pas de râles, pas de frottements. En cas de bronchite concomitante, râles sous-crépitants dans toute la hauteur des poumons. Le gargouillement peut être simulé par la bronchite et disparaître avec elle. Dans le sang, hématozoaires de Laveran. Guérisson par le sulfate de quinine.

On savait déjà que l'impaludisme pouvait causer des lésions pulmonaires congestives et scléreuses (Heuschl, Lancereaux, Grasset), mais cette localisation au sommet donne à cette pseudo-tuberculose un intérêt particulier...

Potain a signalé aussi des pseudo-tuberculoses goutteuses[1].

Tuberculose pulmonaire fibreuse.

Quand on fait l'autopsie de poumons atteints de tuberculose chronique ulcéreuse, il est presque constant de trouver des masses indurées, résistantes, cicatricielles, d'une coloration gris noirâtre, avec des bronches dilatées, de petites cavités, des fragments de caséum ou des portions calcifiées perdues au milieu de portions emphysémateuses. L'image de la structure habituelle du poumon a disparu pour faire place à un tissu réticulé. Ce poumon est fortement attaché à la paroi par des adhérences anciennes et tenaces. Quand les poumons sont en grande partie transformés en cette masse cicatricielle, ils sont la conséquence d'une *phtisie fibreuse*.

Bard[2], qui a le mieux étudié cette forme, distingue trois dispositions principales du tissu fibreux.

1° De larges nappes qui circonscrivent des lobes et qui enveloppent le nodule tuberculeux et la zone occupée par la pneumonie intercalaire.

2° La transformation scléreuse s'est développée autour d'une éruption tuberculeuse discrète.

3° Enfin la sclérose a pris naissance autour de la zone tuberculeuse et a infiltré le reste du poumon.

Dans ces diverses dispositions du tissu fibreux dans le poumon, tantôt la transformation fibreuse se fait de tous les points à la fois, tantôt autour de foyers pneumoniques. La sclérose peut aussi affecter un dessin plus régulier, elle évolue autour des granulations (bandes fibreuses principales), autour des bronches (bandes fibreuses péri-

[1] *Semaine médicale*, 1890, pag. 41.

[2] Thèse de Lyon, 1879.

bronchiques), entre les tresses que forment les trousseaux fibreux, on trouve des îlots pneumoniques terminés par caséification, érectification ou cavernules.

Cette évolution fibreuse produit l'emphysème, qui tôt ou tard s'accompagnera de lésions du cœur droit.

Cet emphysème *secondaire*, qu'il ne faut pas confondre avec un emphysème préexistant à la tuberculose, est la conséquence des lésions atrophiques de l'organe pulmonaire, il n'a pas une influence sur la maladie causale, mais il en indique la marche lente, bénigne (Bard). Cet emphysème va ajouter des dangers à ceux de la tuberculose puisqu'il va dilater, forcer le cœur droit et amener la mort par asystolie.

Cet emphysème est donc tout différent de celui qui succède aux lésions chroniques des bronches liées ou non à la diathèse arthritique et qui s'accompagne d'asthme. Il y a longtemps que celui-là a été décrit par Louis, Pidoux, Guéneau de Mussy, qui ont montré son antagonisme avec la tuberculose. Les causes mises en avant pour expliquer cet antagonisme n'ont pas encore un caractère de précision et de certitude suffisante pour les énoncer ici.

Quoi qu'il en soit des causes qui ont pu provoquer l'un ou l'autre emphysème et des explications qu'on peut donner du mécanisme de sa formation : La phtisie fibreuse rattachée à l'emphysème pulmonaire et à la dilatation du cœur droit constitue un type clinique (Bard).

Elle se développe le plus souvent chez des sujets robustes exempts de tare héréditaire, entre 40 et 50 ans ; très rarement, chez les enfants.

Le début est lent et insidieux. La toux, l'expectoration, la dyspnée, impriment assez souvent au début le masque d'un catarrhe asthmatique. Les hémoptysies ne se font pas attendre, elles vont être très abondantes et répétées.

La fièvre procède par accès et disparaît pour faire place à de longs accès d'apyrexie.

L'examen de la poitrine donne des résultats variables suivant la proportion différente des lésions pulmonaires. Dépression sous-claviculaire, surtout à droite, matité, submatité ou sonorité si on est sur une surface emphysémateuse avec exagération des vibrations thoraciques ; à l'auscultation, craquements secs, frottements pleuraux, râles sonores. Quand il se forme des cavernes, on perçoit des bruits caverneux avec une expectoration matinale très abondante, cette expectoration peut être aussi le résultat d'une dilatation bronchique.

Le diagnostic, aussi bien au début qu'à la période ultime, peut être très difficile. La maladie évolue quelquefois très lentement en ne fournissant à l'auscultation que des signes légers, des symptômes d'emphysème, et on voit survenir de la cyanose et des lésions du cœur droit qui vont dominer la scène. Dans d'autres circonstances, on prendra pour une caverne une bronche dilatée à la partie moyenne du poumon, entourée d'une zone de parenchyme induré ou adhérent à la partie costale, un souffle considérable, de gros râles, des signes pseudo-cavitaires, enfin, rendent l'erreur facile à commettre.

L'emphysème développé dans une grande étendue du poumon masque merveilleusement les bruits dus au développement de tubercules dans les alvéoles pulmonaires : obscurité de la respiration, respiration humée, rhoncus, piaulement et, à la percussion, sonorité exagérée, tympanique quelquefois, rendent le poumon inauscultable, comme le disait Pidoux.

Tous les minutieux symptômes : absence de soulèvement de la région sus-claviculaire, transsonnance spéciale de la clavicule percutée quand l'oreille ausculte la face opposée (Guéneau de Mussy), doigts hippocratiques etc., ne sont que des signes de présomption, le diagnostic est douteux, à moins qu'un pneumothorax, une tuberculose urinaire, intestinale, ne viennent démasquer la maladie.

Dans les cas difficiles on reconnaît qu'il s'agit d'une phtisie fibreuse non pas à tel ou tel symptôme isolé, mais à la marche générale de la maladie. Bard. (*Loc. cit.*, pag. 107).

Tuberculose pulmonaire infantile.

Le bacille de Koch prend aisément possession de l'organisme infantile, et, de plus, il s'y généralise avec une étonnante facilité[1]. C'est l'observation qui a été faite par tous ceux qui se sont occupés particulièrement des maladies des enfants.

On a décrit de nombreuses formes, soit que la tuberculose soit généralisée, soit qu'elle soit localisée.

Aviragnet[2] dans sa thèse admet les groupes suivants :

[1] Aviragnet ; art. *Tuberculose. Traité des maladies de l'enfance.* Grancher, Comby, Marfan, pag. 758, 1897.

[2] *De la tuberculose des enfants.* Thèse de Paris, 1892, n° 148, pag. 15.

A. — *Tuberculoses généralisées.*

1° Des tuberculoses généralisées aiguës sous forme
- de fièvre infectieuse, tub. aiguë.
- de tuberculose granulique généralisée aiguë à forme de fièvre typhoïde, bronchite, granulie d'Empis.
- de typho-tuberculose ou granulie atténuée évoluant à la façon d'une dothiénentérie.

2° Une tuberculose généralisée subaiguë.

3° Une tuberculose généralisée apyrétique ou tuberculose diffuse (forme spéciale du premier âge).

B. — *Tuberculoses localisées comprenant :*

1° Des tuberculoses localisées à évolution rapide.
- à forme de pneumonie.
- de broncho-pneumonie subaiguë.

2° Des tuberculoses à évolution lente.
- des poumons, de la plèvre, des ganglions bronchiques, du tube digestif, du foie, du péritoine, des méninges, du cerveau.

Quoiqu'il n'entre pas dans le cadre de ce rapport d'étudier la tuberculose généralisée, cependant on ne saurait se faire une idée de la tuberculose pulmonaire chez l'enfant, si on ne traçait en quelques mots, comme l'ont fait tous ceux qui se sont occupés de ce sujet (Marfan), l'état général de l'enfant atteint surtout par la forme chronique apyrétique.

On a donné comme caractéristique les signes suivants : La maladie succède à une rougeole, à une grippe, à la coqueluche, et c'est dans la convalescence, alors que les symptômes pulmonaires se sont atténués, que sans prélude, à peine quelques troubles gastro-intestinaux, survient cet affaiblissement, cette émaciation progressive qui donne au petit enfant son aspect extérieur caractéristique.

Les téguments sont très pâles, transparents, collés sur les os, les traits sont tirés, les yeux sont encadrés d'un cercle bistré qui en augmente encore l'éclat, le faciès exprime la tristesse et la tranquillité. Les muscles sont d'une grande maigreur, d'une grande mollesse et souvent recouverts comme le dos de poils longs qui ont subi une croissance rapide.

Les autres signes parmi les plus fréquents sont : l'hypertrophie du foie (Aviragnet), de la rate (Angel Money, Landouzy), la micropolyadénopathie signalée par Legroux [1], que Marinescu [2] a étudiée

[1] Congrès de la tuberculose, 1888.

[2] *La polyodermite périphérique chez les enfants tuberculeux.* Etude clinique, bactériologique et expérimentale. Thèse de Paris. 1890, n° 23.

dans un bon travail et à laquelle Potier a assigné la véritable signification, — car il ne faudrait pas croire que cette micropolyadénopathie ne puisse pas se montrer en dehors de la tuberculose [1].

La poitrine ne révèle rien de bien caractéristique : une petite toux sèche et répétée, quelques râles de bronchite et quelquefois un petit foyer de condensation dans un point quelconque du poumon, des signes d'adénopathie trachéo bronchique.

Les troubles digestifs peuvent manquer ou se borner à des signes de légère gastro-entérite, mais ce qui est vraiment frappant, c'est le dépérissement de l'enfant, « la nourriture ne lui profite pas ».

La cachexie s'établit : l'enfant s'éteint lentement, sans réaction, dans un état d'amaigrissement extraordinaire. Quelquefois une infection secondaire par le pneumocoque ou le streptocoque (Marfan), où même une méningite amène plus rapidement la mort du pauvre enfant avec la fièvre, les convulsions, les contractures qu'entraînent ces complications. La broncho-pneumonie, ou adénopathie brachéo-bronchique [2] peuvent précipiter leur fin.

Le faciès du malade, son aspect extérieur, son amaigrissement considérable, la micropolyadénite généralisée, l'hypertrophie du foie et de la rate, quelques phénomènes pulmonaires et parfois des tuberculoses périphériques de la peau, des testicules ou des os, et assez souvent la fièvre peuvent guider le diagnostic. Néanmoins, il est difficile de différencier cette forme de tuberculose avec certaines intoxications intestinales, certaines cachexies gastro-intestinales des nourrissons, des broncho-pneumonies à rechutes, la spléno et hépatomégalie, l'anémie pseudo-leucméique des nouveau-nés, la cachexie d'inanition, l'athrepsie, la cachexie syphilitique. Hutinel a cru, dans l'impossibilité de faire le diagnostic, devoir recourir à des injections de tuberculine [3] qui n'auraient pas donné de coups de fouet à la tuberculose et n'auraient causé aucune complication.

A cette forme de la première enfance correspond une forme de la seconde enfance, dans laquelle la maladie prend la forme typhoïde: le diagnostic est des plus embarrassants, car l'absence de taches rosées lenticulaires, de diarrhée, ne constitue pas des signes assez précis. La courbe de la température avec de grandes oscillations, quelques symptômes précoces de méningite, léger strabisme, chute

[1] J. Marien, Potier; *De la polyoadénite chronique périphérique chez les enfants*. Thèse de Paris, n° 215, pag. 5.

[2] Avant quinze ans, il est exceptionnel qu'il n'existe pas de tubercules dans les ganglions trachéo-bronchiques. Potier, Thèse de Paris, pag. 17.

[3] Voir Thèse de Gaffré. Paris, 1895.

de la paupière supérieure, hyperesthésie, etc., et le séro-diagnostic permettront souvent de trancher la difficulté.

La tuberculose généralisée aiguë à forme broncho pneumonique ou de bronchite capillaire est vraiment très difficile quelquefois à distinguer des broncho-pneumonies, des spleno-pneumonies purement infectieuses.

Début insidieux par une toux de rhume à la suite de laquelle s'établissent la dyspnée et une forte fièvre. La poitrine se remplit très rapidement de râles sous-crépitants disséminés, on constate quelquefois dans un point circonscrit un point de submatité, des râles crépitants fins et du souffle.

Mais ce qui distingue véritablement la forme tuberculeuse de cette broncho-pneumonie, c'est la fièvre qui est plus élevée, la dyspnée plus intense, l'abattement plus prononcé, l'amaigrissement plus rapide, plus accentué. La rate et le foie plus volumineux. Les râles deviennent plus gros, cavernuleux, mais surtout présentent une fixité bien plus grande que les râles et le souffle dans les splénopneumonies.

Malgré trois semaines, un mois de fièvre, de toux, d'insomnie, il est étonnant de trouver les enfants si peu amaigris, si peu fatigués; l'impression qui résulte de l'aspect de l'enfant et le peu de fixité des râles qui ne forment pas de foyer limité, persistant, constituent de bons signes en faveur d'une broncho-pneumonie simple. Il y a aussi dans la broncho-pneumonie une rémission de deux ou trois jours de durée, qui est suivie à bref délai d'aggravation dans le mal. La dyspnée se montre plus intense, la cyanose survient, les râles prennent des timbres pseudo-cavitaires, le pouls devient imperceptible, l'asphyxie termine la scène.

La forme aiguë pneumonique revêt les caractères d'une pneumonie franche : début un peu traînant, matité absolue dans un poumon, souffle tubaire, température très élevée. Mais au septième jour, pas de défervescence, les symptômes locaux s'accentuent : on entend des râles cavernuleux alors même que l'autopsie ne révèlera aucune cavité [1]. Ils sont produits par de l'ectasie bronchique. L'hyperesthésie de la peau est très marquée : l'enfant ne se nourrit pas, s'amaigrit, la fièvre présente de grandes oscillations irrégulières, l'enfant s'affaiblit peu à peu, tombe dans l'étisie et meurt.

A côté de cette forme se rangent les formes subaiguës broncho-

[1] Aldibert ; *Valeur des signes pseudo-cavitaires dans les affections pulmonaires de l'enfance. Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, pag. 394, septembre 1890.

pneumoniques, dont la marche est plus lente, dont la localisation est moins fixée. Elles procèdent par poussées, la fièvre est intense, des râles sous-crépitants, sibilants, du souffle, apparaissent sur un point pendant quelques jours et disparaissent pour réapparaître de nouveau. La dyspnée, la cyanose, qui avaient suivi la poussée broncho-pneumonique diminuent, s'apaisent. Cette accalmie jette des doutes sur le diagnostic, mais généralement elle est de peu de durée et on ne tarde pas à voir se localiser les râles aussi bien à la base qu'au sommet et y donner l'illusion de foyers caverneux plus étendus et plus profonds qu'ils ne le sont en réalité, phénomènes dus à l'étroitesse de la cage thoracique (Cadet de Gassicourt) et à la faible épaisseur des parois.

Après un délai de cinq à six semaines, les vomissements, la diarrhée achèvent le pauvre enfant, qui meurt de consomption.

Quand cet état se prolonge, le diagnostic devient délicat, on a surtout l'état général pour se guider ; l'affaiblissement, l'amaigrissement, l'habitus extérieur, la fréquence du pouls, la fièvre, la dyspnée, qui n'ont pas cette allure dans les formes simples.

La maladie se prolonge : c'est alors la phtisie galopante avec son état fébrile, ses cavernules au sommet et dans divers points des poumons, ses sueurs, ses troubles digestifs : vomissement et diarrhée, et sa fin par l'asphyxie et la consomption.

On a dit que la tuberculose pulmonaire chronique ulcéreuse de l'enfant ne diffère pas sensiblement de celle de l'adulte.

Néanmoins un certain nombre de symptômes s'y montrent avec des caractères particuliers.

La maladie survient à l'occasion d'une affection pulmonaire simple, bronchite, broncho-pneumonie, bronchite capillaire, ou après un état typhoïde (Aviragnet), une affection gastro intestinale, une fièvre typhoïde (Taupin, Rilliet et Barthez [1], Marfan, Gaillard [2]). La tuberculose pulmonaire s'établit insensiblement, les signes physiques ne servant que médiocrement à la période de début : transpiration rude et grave, inégalité des bruits respiratoires, résonnance vocale, variations des vibrations thoraciques, de la sonorité, sont de nature à attirer l'attention et à faire craindre le développement des tubercules, mais il faut attendre l'apparition des craquements humides pour être fixé (Grancher, Hutinel). Les phénomènes pulmonaires se développent assez rapidement et on ne tarde pas à trouver à

[1] Rilliet et Barthez ; *Traité des maladies des enfants*, tom. II, 2e tirage, pag. 768, année 1861.

[2] Gaillard ; *Médecine moderne*, pag. 610, année 1897.

l'auscultation, à la partie moyenne et au sommet des poumons, un souffle caverneux avec des gargouillements.

Cette exagération, cette application dans la transmission des bruits signalée par Marfan, Adilbert, Aviragnet, est bien connue. Il faut se tenir en garde contre une interprétation inexacte qui permettrait de croire à une destruction étendue du poumon, quand il ne s'agit que d'ectasies bronchiques ainsi que nous l'avons déjà dit. Les enfants ont peu d'hémoptysies dans la période initiale de leur phtisie ; elles surviennent dans la période finale et sont quelquefois mortelles.

Ils crachent peu, toussent comme les adultes. La marche de la maladie est interrompue par des poussées congestives ; la fièvre s'exagère, la dyspnée est plus vive, on entend des râles sous-crépitants moyens et fins, des souffles au voisinage de la lésion primitive, on serait tenté de croire à une nouvelle poussée de tubercules, il ne s'agit que de troubles vasculaires qui s'apaisent, les symptômes menaçants s'arrêtent et la lésion primitive ne semble pas s'être augmentée (Marfan).

Un médecin norwégien, Qvisleng, prétend faire le diagnostic précoce à l'aide de la sensibilité exagérée que présentent les parois thoraciques à une pression continue.

L'enfant est pâle, ramolli, sa maigreur est quelquefois cachée par une sorte de bouffissure. Les symptômes gastriques et intestinaux sont légers, quelquefois nuls, enfin, un certain nombre d'enfants, malgré une caverne assez étendue, offrent, plus souvent encore que les adultes, un aspect bien portant.

Le plus grand nombre est emporté assez rapidement, miné par la fièvre, le développement de lésions pulmonaires, l'insuffisance de la nutrition, l'intoxication tuberculeuse.

L'autopsie démontre, en effet, la généralisation de la tuberculose à tous les organes qui explique la déchéance dans laquelle ils se trouvent à leur mort.

C'est ce qui fait dire à Marfan (*loc. cit.* pag. 763) que les enfants d'un certain âge sont phtisiques avant de mourir « tandis qu'il n'en est pas de même pour les bébés, qui ne sont jamais poitrinaires au sens étroit du mot ».

Tubercules pulmonaires et adénopathie trachéo-bronchique.

C'est un fait presque constant que la tuberculose des ganglions trachéo-bronchiques coïncidant avec les affections tuberculeuses chez l'enfant (Potier, thèse). Dans quelques circonstances, la tuberculose adénotrachéo-bronchique est primitive et les poumons sont

infectés secondairement, soit par contiguité par l'intermédiaire de la plèvre de proche en proche ou par la voie lymphatique ; alors le foyer pulmonaire se forme loin des ganglions et on voit les symptômes de la phtisie pulmonaire marcher de pair avec ceux de la phtisie des ganglions bronchiques.

Celle-ci s'accuse, par une matité triangulaire interscapulaire et des phénomènes de compression du côté des veines, des artères, des nerfs de l'œsophage et de la trachée : face cyanosée, veines du cou et du thorax dilatées, œdème de la face, cornage, modifications dans le timbre de la voix, toux coqueluchoïdée, dyspnée avec paroxysme, amaigrissement, fièvre, sueurs, signes de cavernes dans les divers points du poumon.

Il n'est pas rare que l'auscultation soit rendue singulièrement difficile par la compression de la trachée ou d'une branche des vaisseaux, qui cause un souffle très fort ou une faiblesse marquée du murmure respiratoire.

La mort peut survenir brusquement par une hémoptysie foudroyante due à la compression des vaisseaux pulmonaires (Rilliet et Barthez) [1], ou l'obstruction de la trachée par un ganglion caséeux (Marfan), un pneumo-thorax.

Tuberculose pulmonaire sénile [2].

On s'accorde à reconnaître, aujourd'hui après des opinions divergentes assez longtemps acceptées, que la tuberculose pulmonaire chez les vieillards n'est pas rare. Après le dépouillement de nombreuses statistiques, Barié donne, comme pourcentage des décès par tuberculose pulmonaire de 60 à 92 ans, le chiffre de 2,293.

L'examen des cadavres qui ont succombé à cette maladie montre qu'à l'inverse de l'enfance où elle est toujours généralisée, dans la vieillesse elle est le plus souvent localisée et qu'elle est très fréquemment accompagnée de bronchite, de dilatation des bronches, d'emphysème et d'induration fibreuse du poumon.

Les lésions du larynx, de la trachée, les adénopathies tuberculeuses, les lésions du foie et de l'intestin, la péritonite tuberculeuse, la tuberculose du système nerveux, des os, génitale, cutanée, sont rares.

Au milieu des diverses formes qu'on rencontre dans le poumon :

[1] Rilliet, Barthez, tom. III, pag. 616 et 624, 2e édition, 2e tirage.

[2] Le travail de Barie, *Recherches sur la tuberculose sénile. Revue de Médecine*, 1896, pag. 793, a été particulièrement mis à contribution dans ce résumé de la phtisie sénile.

tubercules miliaires, caséeux, cavernes, on trouve très souvent des masses caséo-crétacées, des cicatrices de guérison et des bandes fibreuses qui traversent le poumon en tout sens et le divisent en lobules.

L'hérédité, l'insuffisance d'air et d'exercice physique, l'alimentation insuffisante, la misère, les tristesses du passé et du présent, l'alcoolisme et quelquefois la contagion, jouent le rôle principal dans l'étiologie de la tuberculose sénile.

Barié a établi deux formes principales : une forme chronique et une forme aiguë.

Dans les formes chroniques il décrit les variétés suivantes :

1° Une forme bronchitique catarrhale ;
2° Une forme latente ;
3° Une forme ulcéreuse chronique ;
4° Une forme fibro-emphysémateuse ou phtisie fibreuse ;
5° Une forme hémoptoïque ;
6° Une forme pleurétique.

Dans les formes aiguës ou subaiguës :

1° Une forme latente ;
2° Une forme de pyrexie affectant : tantôt la forme pneumonique, tantôt la forme de fièvre typhoïde.
3° La phtisie galopante.

La tuberculose pulmonaire peut se déclarer chez des vieillards qui avaient eu, au début de leur vie, des lésions scrofulo-tuberculeuses ; chez des vieillards qui avaient eu des signes de phtisie pendant leur âge adulte, enfin chez des vieillards qui jusque-là avaient été indemnes de toute affection des voies respiratoires.

La maladie débute d'une façon lente et insidieuse, et elle n'imprime pas au faciès cette expression, ce masque qu'elle met à la figure des adultes et des enfants, et qui fait déjà préjuger du diagnostic.

D'une façon générale, les malades rappellent plutôt par leur allure, l'aspect des emphysémateux bronchitiques que celui des tuberculeux (Barié) ».

La fièvre, du moins dans les formes chroniques, ne se montre qu'au moment des poussées aiguës. Dans certaines formes aiguës elle revêt les allures des formes hectiques des adultes.

La toux est peu fréquente ou liée au catarrhe antérieur ou même manque tout à fait (Moureton).

L'expectoration n'est assez abondante que dans la variété

catarrhale : crachats jaunes verdâtres épais, nummulaires contenant des bacilles de Koch dans la grande majorité des cas.

Les hémoptysies sont peu fréquentes, mais cependant on les observe quelquefois, et nous avons vu la maladie évoluer sous cette forme, même des hémoptysies foudroyantes amener promptement la fin de certains vieillards [1].

La dyspnée n'est pas notable, mais les malades sont courts d'haleine, dès qu'ils veulent marcher, monter ; chez d'autres, on assiste à de véritables accès d'asthme, surtout quand il y a de l'emphysème. Quand la sclérose pulmonaire est très développée, l'oppression est permanente. Il est bon de remarquer que, chez un certain nombre d'entre eux, le cœur dégénéré, affaibli, les reins séniles aident singulièrement à la production de cette dyspnée.

L'appétit est diminué, les vomissements se présentant sous la forme d'accidents gastriques, d'indigestion, ne sont pas rares : nous avons vu moins souvent la diarrhée, qui a été cependant signalée.

Les signes locaux de la tuberculose ne sont pas toujours faciles à constater. La percussion se fait mal sur ces poitrines amaigries, désséchées, dont les arcs costaux font une si forte saillie. Quelquefois on perçoit un peu de matité sous-claviculaire, le plus souvent une sonorité exagérée, produite par l'emphysème ; la sclérose masque les bruits caverneux, alors on n'entend rien ou seulement de la respiration humée, des râles sibilants et ronflants disséminés.

Quand cet emphysème n'existe pas, qu'il est peu prononcé, on perçoit alors des bruits caverneux, du souffle, qu'il ne faudrait pas confondre avec ceux de la dilatation bronchique, qui n'affecte pas le même siège.

Les vieillards n'ont que bien rarement des sueurs nocturnes, ils n'ont pas le faciès tuberculeux, mais, quand ils sont atteints de cette maladie, ils pâlissent, ils maigrissent d'une façon remarquable, leurs doigts prennent l'aspect hippocratique, ils tombent dans une grande faiblesse, restent assis dans leur fauteuil ou dans leur lit, sans plaintes, sans paroles, toussant plus ou moins, quelquefois pas du tout et passent de vie à trépas après quelques heures de dyspnée, ou même sans ce préambule, à l'insu de leur entourage attentif.

Dans les derniers jours, on peut observer des phlegmatia alba dolens, mais plus souvent un œdème malléolaire assez prononcé.

Dans les formes catarrhales : la toux est fréquente, elle revêt

[1] Nous avons vu, comme M. Barie (*loc. cit.*, pag. 17, 1896), des hémoptysies abondantes et graves chez les vieillards. Cela ne détruit pas cependant l'opinion de Trousseau, qui avance que dans la vieillesse c'est plus habituellement le cœur que le poumon qui cause l'hémoptysie.

quelquefois les allures d'une toux de bronchite chronique. Le matin et le soir, les malades expectorent abondamment des crachats épais, nummulaires verdâtres, d'une odeur fade, mélangés à des mucosités visqueuses, aérées, mousseuses.

Leur poitrine est remplie de râles sous crépitants, et on y rencontre les signes de la dilatation bronchique. Il faut quelquefois un examen bactériologique répété pour trouver des bacilles de Koch.

La maladie peut être absolument latente. Les malades ne présentent pendant leur vie aucun signe du côté des voies respiratoires, alors qu'à l'autopsie on trouve des cavernes pulmonaires. Chez ces sujets, l'amaigrissement, l'affaiblissement a été plus d'une fois mis sur le compte de la cachexie sénile. Un certain nombre de ces vieillards ont une apparence excellente, ils atteignent un âge avancé, alors que leurs descendants ont succombé depuis longtemps à la tuberculose.

Dans une autre manière de cette forme latente : les malades ont depuis quelques jours un mouvement fébrile, le pouls fréquent, une toux modérée sans expectoration. Sous les clavicules : matité, râles sous-crépitants et signes cavitaires ; l'état s'aggrave rapidement, la température s'élève, le malade meurt dans un état semi-comateux.

D'autres malades n'offrent même pas ces troubles généraux, cet affaiblissement qu'on peut mettre sur le compte de la cachexie sénile. Ils meurent brusquement dans un état de santé apparente très bonne [1].

La phthisie pleurétique a sensiblement la même forme que celle des adultes.

Mais c'est surtout chez les vieillards qu'on rencontre la phtisie fibreuse, la phtisie fibro-emphysémateuse.

D'après Barié, l'emphysème se rencontre avec des tubercules sans notable développement fibreux, et, dans d'autres circonstances, l'emphysème, comme le veut Bard, est la conséquence de la formation des travées fibreuses dans le poumon. La phtisie fibro-emphysémateuse peut être due à une atteinte lointaine de tuberculose dans l'âge adulte, qui se sera décelée par quelques hémoptysies, quelques accidents broncho-pulmonaires qui ont guéri ; chez d'autres malades, c'est après des bronchites réitérées que la maladie est survenu

Début lent, insidieux, à la légère bronchite vient s'ajouter une oppression permanente que les efforts augmentent notablement.

[1] Barie; *loc. cit.*—L. Moureton; *Etude sur la tuberculisation des vieillards.* Paris, 1863.

« La dyspnée suit le développement de l'emphysème [1], la tuberculose seule ne produit pas une pareille oppression. L'amaigrissement, la perte des forces, s'accentuent peu à peu, le malade a une toux quinteuse, pénible ou grasse avec expectoration abondante. De temps à autre surviennent quelques hémoptysies parfois très abondantes.

Habituellement apyrétiques, quelques accès fébriles peuvent de temps à autre couper ces périodes de calme. Les signes physiques présentent une assez grande difficulté de constatation, car il y a des signes communs à la tuberculose et à l'emphysème. Ce sont : la diminution du murmure vésiculaire, la rudesse de la respiration avec expiration prolongée, le souffle caverneux des emphysémateux avec dilatation bronchique. Les râles sous-crépitants, les râles cavernuleux, peuvent se rencontrer dans l'emphysème — quoique dans ce dernier cas ils siègent surtout vers la partie moyenne du poumon. — Enfin, la matité tuberculeuse peut être masquée par la sonorité de l'emphysème.

En somme, conclut Potain, c'est par une analyse minutieuse des symptômes, la comparaison d'un poumon avec l'autre, l'état général, l'examen des crachats, qu'on arrivera à différencier l'emphysème lié à la tuberculose de l'emphysème consécutif à la bronchite chronique. On sait, et de reste, que cet emphysème secondaire à la tuberculose donne à la maladie une marche lente, qui, cependant, peut être accélérée par des poussées aiguës de bronchite, de broncho-pneumonie et par l'apparition d'une granulie qui va évoluer sur une séreuse, sur le péricarde par exemple, et emporter rapidement le malade.

Le plus souvent, ces malades succombent au développement d'une dilatation des cavités droites du cœur, qui amène une insuffisance fonctionnelle du cœur droit et enfin l'asystolie, la cyanose et la paralysie du cœur droit. La mort peut arriver progressivement après plusieurs accès d'asystolie ou brusquement.

Ce sont là les formes les plus ordinaires et les plus intéressantes de la phtisie pulmonaire des vieillards. Cependant les formes aiguës ne sont pas aussi rares qu'on le croyait autrefois.

La forme broncho-pneumonique débute par les signes d'une bronchite généralisée, qui finit par se localiser à un poumon, où on trouve bientôt de la submatité, des râles sibilants et sous-crépitants et les signes de petites cavernes : souffle, râles cavernuleux. La fièvre est notable, elle prend la forme rémittente avec des tempéra-

[1] Potain; *Emphysème pulmonaire et tuberculose. Semaine médicale*, 1890, pag. 237.

tures de 39 à 40°, suivie de sueurs ; une toux fréquente, une expectoration abondante, musculaire, dans laquelle il faut chercher les bacilles avec persévérance avant de les trouver, altèrent rapidement l'état général. Le malade maigrit, jaunit, perd l'appétit, des vomissements, de la diarrhée, s'ajoutent à toutes ces causes de déchéance. Nous avons vu quelquefois des rémissions qui ont fait concevoir l'espoir que la maladie allait se ralentir. Cette espérance est bientôt déçue par le retour des accidents qui jettent le malade dans un état complet de cachexie à laquelle il succombe après une lente agonie.

Dans ces formes aiguës de la phtisie pulmonaire des vieillards, on voit aussi une forme latente due à l'éruption de granulations miliaires qui ne se généralisent cependant jamais comme chez l'adulte, mais qui envahissent néanmoins les deux poumons. Le vieillard se plaint de tout autres troubles que de ceux des voies respiratoires ; il a de la céphalalgie, de l'inappétence, de l'insomnie, quelquefois un peu de délire ou quelques troubles gastro-intestinaux ; il meurt brusquement, et on trouve le poumon infiltré de tubercules.

Les formes larvées affectent les allures d'une affection cardiaque : affaiblissement du cœur, œdème des membres inférieurs, ascite ; ou d'une affection cérébrale : démence, gâtisme, phénomènes méningés qui donnent lieu à des interprétations diverses. Il y a aussi une forme fébrile assez rare qui simule une fièvre typhoïde par la fièvre, l'abattement, le délire, l'amaigrissement, les troubles digestifs légers.

Nous avons déjà indiqué les formes bronchitiques. Alors, « comme le dit Marfan (*Loc. cit* , pag. 765), le diagnostic de la maladie ne se fait, le plus souvent, on le conçoit sans peine, qu'au moment de l'autopsie ».

Pour ceux qui ont fréquenté les hôpitaux des vieillards, on sait les difficultés de diagnostic que présente la simple pneumonie ; l'obscurité est encore plus complète quand il s'agit de reconnaître la phtisie aiguë pneumonique ou la phtisie caséeuse.

Début insidieux, fièvre qui s'établit sans douleur, sans point de côté ; si des hémoptysies ne viennent éveiller l'attention, on ne songe guère à incriminer l'appareil pulmonaire : une toux sèche, sans expectoration, quelques râles sibilants, de petits râles sous-crépitants, peuvent faire soupçonner la maladie.

C'est surtout dans les cas où la bronchite est unilatérale, où on observe des lésions en foyers, qu'on peut avec plus de certitude formuler une opinion. On voit quelquefois se creuser de petites

cavernules dont l'expectoration devra être examinée, mais souvent avant que la lésion pulmonaire ait évolué ; l'état général s'aggrave, la fièvre devient intense, la langue se sèche, un peu de subdélirium survient, et, en quelques jours, deux mois au plus, les malades meurent, sans réaction, sans agonie.

Quelquefois les phénomènes généraux sont assez atténués pour permettre au malade de rester debout ; bon nombre de ces malades ont été regardés comme succombant à une maladie infectieuse épidémique, la grippe, à une intoxication, et la tuberculose aiguë n'était pas soupçonnée chez des gens qui avaient jusque-là présenté les signes de la meilleure santé, d'une verte vieillesse.

Il nous paraît difficile, après cet exposé, d'établir une formule générale des conditions qui président à la genèse des différentes formes cliniques de la tuberculose pulmonaire, des rapports qu'elles affectent les unes avec les autres.

Avec un seul élément pathogène, quelle diversité d'aspect, de marche, de gravité, dans les formes de la tuberculose pulmonaire ! Quelles explications peuvent être proposées pour rendre compte de ces variétés ?

Il est certain à peu près pour tout le monde aujourd'hui que l'individu, *le terrain*, si l'on veut, joue un rôle important : c'est ce qui constitue la différence des formes de la tuberculose pulmonaire des enfants comparées à celles des vieillards, des héréditaires avec ceux qui ne le sont pas, de ceux qui ont une diathèse, qui ont de la scrofule ou qui, par une autre lésion, ont subi les effets d'une virulence atténuée.

Cette question de terrain n'est pas d'ailleurs simple : sur elle se greffe celle du milieu dans lequel est placé l'individu (le terrain) et qui va faciliter plus ou moins la germination du bacille. Par milieu il convient d'entendre non seulement l'atmosphère où il est plongé, mais encore les liquides et les gaz où vivent ses cellules et dont la bonne composition est sous la dépendance d'une alimentation bien dirigée et d'un fonctionnement régulier du système nerveux et du système circulatoire. C'est dans cette catégorie que se rangent, en effet, tous ces sujets atteints par des troubles de la nutrition dus aux lésions du foie, des reins, du système nerveux, tenant à des intoxications, à des auto intoxications, qui créent peu à peu une sorte de misère physiologique essentiellement propre à diminuer la défense de l'organisme et à faciliter le développement de l'agent pathogène.

Il revient en second lieu, pour l'explication des formes, une part importante à l'agent microbien et aux diverses toxines qu'il sécrète.

Strauss a exposé dans sa remarquable monographie les procédés divers qui peuvent exalter ou diminuer la virulence du bacille. Au dernier Congrès international tenu à Moscou, Kimly, Poupé, Vesely, après avoir rappelé que Koch, qui avait d'abord soutenu que le bacille tuberculeux a une virulence uniforme, était revenu sur cette opinion et admet la diversité de la virulence du bacille, concluent de leurs expériences que cette virulence est très inégale, ainsi que l'accroissement et l'aspect des cultures.

« Ainsi, chez des cobayes infectés par les cultures vicieuses atténuées sur les milieux glycérinés, l'affection locale a guéri spontanément et la propagation ultérieure s'est bornée aux ganglions de l'aine, qui sont devenus caséeux.

Quant aux toxines multiples et dangereuses qui exercent leur action au point d'inoculation à distance sur l'état général, avec une lenteur qui n'en diminue pas la puissance, on sait qu'elles sont susceptibles d'être modifiées dans leur énergie, comme l'a montré Jules Auclair dans son étude expérimentale sur les poisons du bacille tuberculeux humain (Paris, Steinheil, 1897).

N'est-ce pas dans le groupe des tuberculoses à virulence et à toxines diminuées qu'il faut placer les formes très lentes compatibles avec une longue vie et dans le groupe des bacilles et des toxines à virulence exaltée, ces cas foudroyants, infectieux.

L'expérimentation a encore établi en troisième lieu que la forme variait encore avec le mode d'introduction du bacille. Qu'il pénètre par la voie sanguine, par la voie lymphatique, par les voies aériennes, par les séreuses, par les voies digestives, par des injections sous-cutanées, tout autre sera l'activité de la dissémination, de la marche, suivant le mode d'infection, ajoutons suivant l'aptitude que présente le sujet à s'infecter par telle ou telle voie. Le chien, par exemple, comme l'ont remarqué Straus, Tappeiner, s'infecte plus aisément par les voies aériennes que par la voie sous-cutanée, et l'injection de produits tuberculeux sous la peau est restée sans effets.

S'il est possible, au point de vue expérimental, de former des groupes différents de tuberculose pulmonaire suivant les circonstances, qui ont joué le rôle le plus important dans le développement de la maladie, au point de vue clinique la difficulté devient beaucoup plus grande, car la dose des éléments composant l'espèce de tuberculose pulmonaire échappe souvent à notre appréciation, tellement le mélange est intime, bien uni, varié. Est-ce au terrain, est-ce au bacille, au mode de pénétration qu'est due la forme clinique observée? Il est souvent impossible de le reconnaître. Cette connaissance serait cependant bien utile pour établir

la gravité, la malignité des diverses tuberculoses pulmonaires et aussi la transformation des formes les unes en les autres et comment on peut aboutir aux formes curables.

Il reviendra au Congrès de Montpellier l'honneur d'avoir sollicité dans cette direction des études destinées à donner une figure plus nette aux diverses formes, aujourd'hui mieux connues, sous lesquelles se montre l'organisme aux prises avec la tuberculose et ses toxines : peut-être est-ce la voie qui doit nous mener à un traitement rationnel de ce mal, dont la vaccination ne nous a donné jnsqu'à ce jour que des résultats décevants.

MONTPELLIER. — IMPRIMERIE CHARLES BOEHM

CONGRÈS FRANÇAIS

DE

MÉDECINE

QUATRIÈME SESSION

MONTPELLIER, 1898

PRÉSIDENT : M. LE PROFESSEUR BERNHEIM

RAPPORTS

DEUXIÈME QUESTION

ASSOCIATIONS MICROBIENNES ET INFECTIONS MIXTES

MM. Malvoz, Spillmann, Widal

MONTPELLIER

CAMILLE COULET, LIBRAIRE-ÉDITEUR

5, GRAND'RUE, 5

PARIS

MASSON ET Cie ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1898

CONGRÈS FRANÇAIS DE MÉDECINE

QUATRIÈME SESSION. — MONTPELLIER, 1898

RAPPORTS

MONTPELLIER. — IMPRIMERIE CHARLES BOEHM

CONGRÈS FRANÇAIS

DE

MÉDECINE

QUATRIÈME SESSION

MONTPELLIER, 1898

PRÉSIDENT : M. LE PROFESSEUR BERNHEIM

RAPPORTS

DEUXIÈME QUESTION

ASSOCIATIONS MICROBIENNES ET INFECTIONS MIXTES

MM. Malvoz, Spillmann, Widal

MONTPELLIER

CAMILLE COULET, LIBRAIRE-ÉDITEUR

5, GRAND'RUE, 5

PARIS

MASSON ET Cie ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1898

Rapport par E. Malvoz, Professeur de Bactériologie à l'Université de Liège.

LES ASSOCIATIONS MICROBIENNES EN DEHORS DE L'ORGANISME

La pathologie s'est enrichie, dans ces dernières années, d'innombrables données sur les associations microbiennes découvertes au sein des organismes infectés.

Ces notions ont éclairé puissamment la compréhension des processus morbides si divers et si variés qui s'observent au cours des maladies microbiennes. Mais le clinicien et l'expérimentateur ne peuvent se contenter de la simple constatation des associations bactériennes. Ce qui leur importe surtout, c'est l'explication des actions réciproques qui s'établissent entre les microbes en présence, les directions différentes imprimées à leur activité par le fait de leur association, la nature des produits élaborés dans ces conditions nouvelles. La réponse aux questions multiples ainsi soulevées devait être demandée d'abord aux expériences *in vitro*. Certes, il ne peut s'agir d'assimiler ce qui se passe dans un bouillon de culture ensemencé avec deux ou plusieurs espèces microbiennes, et ce qui s'observe quand ces dernières évoluent côte à côte dans l'organisme malade. Mais, de même que l'étude scientifique des maladies infectieuses n'a pu être abordée qu'après la mise en lumière des caractères des cultures artificielles et des produits qui s'y rencontrent, de même la grande question des associations microbiennes doit être éclairée d'abord par les notions tirées de l'expérimentation *in vitro*.

C'est ce que tous les pathologistes ont compris, et la littérature fourmille véritablement de travaux entrepris dans cette direction.

Comme pour la plupart des questions bactériologiques, c'est le nom de Pasteur que l'on retrouve à l'origine de ces recherches. La première observation d'associations microbiennes lui est due. Dès 1863, il avait déjà compris la haute importance des phénomènes de symbiose : dans les liquides en putréfaction, les bacilles aérobies

évoluent d'abord, déblayant le terrain des dernières traces d'oxygène ; celui-ci disparu, les germes anaérobies se mettent à proliférer à leur tour.

Ce fut encore Pasteur qui fit connaître le premier exemple des actions réciproques que l'on observe en mettant en présence deux microbes pathogènes. En 1877, en collaboration avec Joubert, Pasteur montra l'arrêt de développement du bacille du charbon dans les milieux de culture additionnés d'autres bactéries. Son génie perspicace avait parfaitement saisi toute l'importance de cette constatation pour la thérapeutique : il y avait là, en germe, la *bactériothérapie*, c'est-à-dire la possibilité de la guérison d'une maladie infectieuse par un microbe différent de l'agent pathogène en cause.

Plus tard, en 1880, Pasteur apportait un autre fait du même genre à l'appui de ce qu'il appelait les *antagonismes microbiens* : le bacille du charbon se développe à peine dans un milieu nutritif où a proliféré déjà le microbe du choléra des poules.

Mais ces observations restaient isolées.

Ce ne fut que plusieurs années après que Koch signala un nouvel exemple de concurrences microbiennes : les microbes de la putréfaction, affirmait-il, détruisent rapidement le vibrion cholérique.

C'est à partir de 1887 seulement que l'on saisit nettement le rôle général des associations microbiennes en pathologie ; les études expérimentales ont fait, depuis cette époque, l'objet de travaux extrêmement nombreux.

Il serait même impossible de les citer tous, d'autant plus qu'ils concernent non seulement le rôle des associations en pathologie, mais qu'un bon nombre de ces recherches intéressent directement l'hygiène et même l'agronomie. Les grands phénomènes de la destruction de la matière organique et de sa minéralisation, la nitrification du sol, l'épuration des eaux courantes, etc., sont dus à des associations d'infiniment petits se prêtant un mutuel appui.

Il ne sera question ici que des faits pouvant intéresser le médecin.

Il y a plusieurs façons d'étudier *in vitro* les associations microbiennes. On peut ensemencer dans un milieu nutritif vierge deux ou plusieurs espèces bactériennes. On peut prendre une culture au sein de laquelle a déjà proliféré un microbe, et observer le sort d'une espèce nouvelle que l'on y ensemence. Au lieu de la culture elle-même contenant encore des microbes vivants, on peut étudier l'influence de ses produits de désassimilation obtenus par filtration.

Il est inutile d'insister sur les grandes différences qui seront notées

dans les résultats des essais, suivant que l'on adoptera telle ou telle méthode.

Les expérimentateurs qui ont étudié ces questions se sont malheureusement placés dans des conditions très différentes : c'est au point qu'il existe bien peu de travaux comparables, et on peut dire qu'il n'est pas un chapitre plus difficile à éclaircir que celui des associations microbiennes *in vitro*.

Ce qui est certain, c'est que les microbes ou leurs produits réagissent fortement les uns sur les autres. Mais la nature des modifications observées est des plus variées. Tantôt l'association de deux microbes est fatale pour l'un d'eux : le développement de ce dernier est paralysé, parfois même le microbe le plus faible est détruit. Tantôt, sans que les facultés de prolifération soient modifiées, en apparence au moins, la virulence de l'un des microbes est plus ou moins diminuée ou complètement perdue. Le contraire peut s'observer, c'est-à-dire que l'on constate des exaltations de virulence par symbiose microbienne.

Il est d'autres cas où l'on note, soit par l'association de deux microbes, soit par l'addition à une culture bactérienne des produits d'une autre, de profonds changements dans l'activité chimique normale des infiniment petits : fonctions zymogène, toxicogène, chromogène, etc., sont complètement déviées.

Quelques exemples montreront l'infinie variété de ces phénomènes.

D'après Garré (1887), un milieu de culture dans lequel a proliféré le bacillus fluorescens putidus est devenu complètement impropre au développement du bacille typhique, du pneumocoque de Friedländer, du staphylococcus pyogenes aureus.

MM. Chantemesse et Widal ont montré (avril 1887) que si l'on sème du bacille typhique à la surface d'un tube de gélatine et que si, au bout de quelques jours, on enlève avec un couteau de platine, la culture qui s'est développée, un nouvel ensemencement du bacille typhique ne donne lieu à aucun développement sur la surface ainsi détergée, qui est comme vaccinée contre lui. M. Würtz (décembre 1891) a montré que, si le milieu était réfractaire envers le bacille typhique, il ne l'était pas envers d'autres microbes, tels que le colibacille, et a tiré de ce fait un procédé de différenciation des deux microbes.

Freudenreich (1889) affirme que les bouillons du bacillus pyocyaneus, du microbe du lait bleu, du bacillus prodigiosus, du bacillus phosphorescens et du vibrion cholérique, s'opposent au développement d'un grand nombre d'autres microbes, tandis que l'on voit la plupart des microorganismes proliférer facilement dans les

bouillons typhique, charbonneux, etc. Mais il existe, de plus, quelques bactéries dont la culture est inféconde seulement pour une espèce déterminée : c'est un antagonisme spécifique. Freudenreich cite l'exemple du bacillus pyogenes f[illegible]idus, antagoniste du vibrion cholérique.

Doehle (1889), contrairement à Emmerich (1887), signale le coccus de l'érysipèle comme antagoniste du bacillus anthracis.

Pawlowsky, Beco (1895), d'autres encore, ont étudié l'influence sur le charbon d'autres microorganismes, tels que le micrococcus prodigiosus, la levure de bière, le phylococcus pyogenes, etc., et décrit les modifications prononcées que l'on observe ainsi dans le développement du bacillus anthracis.

Des recherches particulièrement intéressantes sont celles de Kitasato (1889) et Gruber (1887). Contrairement à l'opinion de Koch, ces savants affirmèrent que le bacille virgule du choléra contrarie le développement d'un grand nombre d'autres microbes, notamment de beaucoup d'espèces saprophytiques ; il n'y avait guère que le bacillus pyocyaneus et le bacille lactique (et encore en culture sur lait seulement) qui se montraient capables de s'opposer à la prolifération du coma-bacille.

On sait l'admirable parti que Metschnikoff (1894) a tiré des constatations qu'il a faites *in vitro* sur les antagonismes microbiens, pour l'explication de la sensibilité ou de l'état réfractaire au choléra. Metschnikoff a retiré de l'intestin de certains animaux des microbes qui paralysent la multiplication du bacille virgule de Koch.

Mais tous ces faits concernent l'arrêt de développement d'un microbe par un autre.

On possède d'assez nombreux exemples de prolifération microbienne favorisée par la présence d'un autre micro-organisme.

D'après Sirotinin (1888), le charbon se développe mieux que dans les conditions normales si l'on ensemence ce microbe sur un milieu où a poussé le proteus, mais la virulence n'est pas modifiée.

Le bacille diphtérique se développe mieux dans le bouillon streptococcique (Bernheim).

Metschnikoff (1894) attribue à certains microbes du tube digestif, notamment à une levure et à une sarcine, le pouvoir d'activer la prolifération du vibrion cholérique.

Penzo (1891), reprenant les anciennes observations de Pasteur, a signalé ce fait très intéressant que l'on peut arriver à obtenir, en présence de l'oxygène de l'air, la multiplication du bacille de l'œdème

malin, microbe très anaérobie, à condition de l'ensemencer concurremment avec des aérobies puissants comme le bacillus prodigiosus, le proteus vulgaris.

Un certain nombre d'expériences démontrent l'action profonde des associations microbiennes, non plus sur la prolifération des germes pathogènes, mais sur leur virulence.

Charrin et Guignard (1889) ont prouvé que le bacille pyocyanique atténue considérablement la virulence du charbon. Si, dans des cultures charbonneuses on ensemence le bacille du pus bleu, on voit la virulence du charbon s'atténuer de plus en plus et même se perdre complètement.

Zagari (1887) avait déjà signalé la perte de la virulence du charbon dans les cultures stérilisées du choléra ; d'après Kostjurin (1891), la virulence du bacille de Davaine se perdrait dans les bouillons additionnés d'extraits de substances en putréfaction.

Mais *l'exaltation* de la virulence peut être la conséquence des associations bactériennes.

Roncali (1893) a découvert, dans cet ordre de recherches, des faits vraiment curieux. Si l'on sème sur des milieux de culture additionnés de toxine tétanique, certains microbes pathogènes, mais doués d'une très faible virulence, on voit celle-ci augmenter dans de fortes proportions. C'est ainsi que le bacillus cuniculicida qui, ordinairement, n'est pas pathogène pour les cobayes, devient capable dans ces conditions de les faire mourir par véritable septicémie. Il y a plus : des microbes non pathogènes, tels que le bacillus prodigiosus, le bacillus cyanogenus, le bacillus fluorescens, gagnent une certaine virulence quand on les ensemence sur des substrata additionnés de toxine du tétanos.

Klein (1893) a vu la virulence du streptocoque s'exalter considérablement par des ensemencements sur des milieux tuberculinés. D'après Bernheim (1894), le bacille diphtérique acquiert une virulence extraordinaire à la suite de cultures en filtrats de streptocoques.

Pisenti et Bianchi-Moretti (1894) ont vu la virulence du colibacille s'accroître en présence des produits du bacillus typhosus, et Mosny (1895) a fait la même constatation pour le pneumocoque cultivé dans des bouillons staphylococciques.

Enfin, Metschnikoff, ayant pris des bacilles cholériques très atténués, leur a rendu une forte virulence au moyen de cultures additionnées de ses microbes dits favorisants.

Il faut maintenant dire un mot d'une autre série de recherches,

dont les résultats relativement importants doivent frapper, non seulement ceux qui s'occupent de chimie biologique, mais aussi les pathologistes. Ce sont des expériences sur les associations microbiennes en culture, montrant l'activité chimique de deux ou plusieurs microbes complètement transformée et déviée même, du fait de leur coexistence dans le substratum nutritif. Les plus beaux travaux de cet ordre sont dus à Nencki (1892).

Ce savant a découvert deux bactéries capables de secréter en abondance, quand elles sont associées, un produit chimique *nouveau* qu'aucune des deux n'élabore quand elle est seule. Il s'agit de cultures mixtes du microbe du charbon symptomatique et d'un anaérobie facultatif. Le microbe du charbon symptomatique, à lui seul, transforme le sucre de raisin en acide butyrique normal, acide acétique, acide lactique optiquement inactif, avec formation d'acide carbonique et d'eau. L'anaérobie facultatif transforme le glycose en acide paralactique. Quand on associe ces deux microbes en culture glycosée, on obtient, outre tous ces produits, un corps nouveau et très abondant, l'alcool butylique.

Une observation comparable appartient à Burri et Stutzer (1894) : ils ont étudié le développement du coli-bacille et d'un microbe isolé des fèces du cheval, sur des milieux contenant des nitrates. Aucun de ces deux microbes, à lui seul, n'attaque les nitrates, mais associées, les deux bactéries les décomposent complètement.

Winogradsky a signalé des faits de même ordre très importants pour l'épuration du sol. Mais on a vu des résultats tout différents. Nencki a décrit deux microbes très particuliers : chacun d'eux a le pouvoir de décomposer fortement l'albumine ; associés, ils perdent complètement cette propriété.

D'après Cacace (1893), le bacille cholérique perd la propriété de fabriquer de l'indol si on le cultive pendant quelque temps sur des milieux où a proliféré le coli-bacille. Malvoz (1895) a décrit des coli-bacilles presque complètement éberthisés qu'il avait retirés de l'intestin des cholériques de l'épidémie de Liège : les propriétés zymogènes du bactérium-coli étaient supprimées, par sa présence dans les sécrétions du coma-bacille.

Il faut encore citer, à titre d'exemple d'associations microbiennes où l'activité chimique normale est complètement modifiée, les expériences de Mühsam et Schimmelbusch (1893). Ces savants ont réussi à supprimer ou à modifier la fonction chromogène du bacille du pus bleu, le microbe restant d'ailleurs parfaitement vivant, par l'addition aux cultures de certains microbes.

On comprendra toute l'importance de ces différentes constata-

tions si on les applique aux microbes pathogènes proprement dits. Ce sont d'ailleurs les travaux de Nencki qui ont inspiré son élève v. Schreider (1892), auquel on doit l'étude de la symbiose du bacille diphtérique et du streptocoque : cette association a pour effet de modifier les activités chimiques du bacille de Lœffler qui, dans ces conditions, sécrète une toxine beaucoup plus active.

Il y a là un vaste champ ouvert à l'activité des chercheurs, soit qu'il s'agisse d'obtenir des toxines très puissantes, dans un but d'immunisation et de séro-thérapie, soit qu'on veuille, au contraire, supprimer la fonction toxicogène de l'un ou l'autre microbe par une association bactérienne.

Ces quelques considérations suffiront pour montrer l'importance de l'étude des associations microbiennes *in vitro*.

Les faits acquis sont déjà très nombreux. Si l'on se demande quelles sont les causes des phénomènes observés, on se trouve très embarrassé.

Il y a d'abord plus d'une contradiction entre les divers expérimentateurs. Comment s'expliquer, par exemple, que Sirotinin ait constaté la poussée facile du charbon en gélatine cholérique, alors que Freudenreich décrit un arrêt de développement. D'après Kitasato, ce sont les streptocoques qui succombent en présence du bacille cholérique ; Turro affirme le contraire ! Il est certain que les conditions d'expériences étaient très différentes d'un savant à l'autre. La virulence, l'activité proliféatrice, la sensibilité d'un même microbe, sont très variables, suivant son origine, son ancienneté, la température à laquelle il a été maintenu, etc., etc. De plus, tandis qu'un expérimentateur ensemençait deux microbes en même temps dans un milieu vierge, un autre étudiait l'influence sur l'un des germes des produits déjà formés de l'autre.

On conçoit que les résultats de l'association soient tout différents dans des conditions pareilles. Le choix du milieu de culture est également très important : c'est ainsi qu'en bouillon, ensemencé de bactérium-coli et de vibrion cholérique, c'est celui-ci qui l'emporte ; dans le lait, c'est tout le contraire, et cela parce que le colibacille y sécrète, aux dépens du lactose, de l'acide lactique qui contrarie fortement le coma-bacille.

Dans les expériences où l'on étudie l'influence des produits d'un microbe sur le développement d'un autre, le choix du procédé de stérilisation joue un rôle dont il n'a pas toujours été tenu

compte. Blagovetschensky a montré que le bouillon pyocyanique stérilisé par la chaleur modifie fortement le bacille du charbon; au contraire, le bouillon stérilisé par filtration ne présente pas cette action.

Avons-nous une idée des causes elles-mêmes de l'antagonisme ou de la symbiose? Certains résultats doivent être mis sur le compte des changements de réaction apportés au substratum nutritif : l'élaboration de produits acides ou alcalins par l'un des germes influence favorablement ou défavorablement l'autre microbe.

Mais il est des cas où ces modifications de la réaction n'expliquent rien : l'antagonisme, par exemple, peut encore être observé si on restitue la réaction primitive. On doit bien dès lors recourir à l'intervention de produits de sécrétion, bactéricides, gênant plus ou moins la prolifération de l'un des microbes en présence.

Quant à l'explication des phénomènes de symbiose proprement dite, où l'on voit, par exemple, comme dans les recherches de Nencki, deux microbes associés sécrétant un produit nouveau, avouons que nous n'en avons pour le moment aucune idée !

Si tous ces phénomènes observés *in vitro* sont loin d'être faciles à interpréter, quelles difficultés ne rencontre-t-on pas quand il s'agit de se rendre compte de ce qui se passe dans les associations microbiennes constatées dans l'organisme malade !

Rapport de M. le Dr P. Spillmann, Professeur de Clinique médicale
à l'Université de Nancy.

RAPPORT

SUR LES

ASSOCIATIONS MICROBIENNES

ET LES INFECTIONS MIXTES

PRÉFACE

Chargé de présenter au Congrès un rapport sur les associations microbiennes, je n'envisagerai la question qu'au point de vue clinique ; il n'a été publié encore aucun travail d'ensemble sur ce sujet, et cette œuvre est peut-être prématurée dans l'état actuel de nos connaissances.

J'ai d'abord donné une définition des différents modes d'associations microbiennes, puis j'ai étudié successivement ces associations dans la tuberculose pulmonaire, la fièvre typhoïde, la diphtérie, les fièvres éruptives, le typhus exanthématique, les oreillons, la grippe, la coqueluche, le choléra, la blennorrhagie.

Dans un chapitre très court j'ai étudié les associations des éléments microbiens non spécifiques.

Je ne me suis pas occupé de la syphilis. Elle constitue le type des infections à marche lente et chronique ; l'étude des associations microbiennes qui s'y rattachent, pourrait faire le sujet de tout un travail qui trouverait mieux sa place dans un Congrès de dermatologie et de syphiligraphie. La simultanéité de la tuberculose, du psoriasis, de la blennorrhagie, du chancre simple, de l'herpès, du cancer, etc., avec la syphilis mériterait d'être étudiée à ce propos.

J'ai cherché surtout à étudier au point de vue clinique un groupe de maladies aiguës avec leurs infections associées.

J'ai laissé de côté également un certain nombre d'associations

locales, telles que les collections purulentes non suivies d'infection générale; elles relèvent plutôt de la chirurgie.

Dans un dernier chapitre j'ai fait la synthèse clinique des associations microbiennes, montrant que, dans toutes les grandes maladies fondamentales, on peut retrouver les mêmes agents d'infections secondaires, le streptocoque, le staphylocoque, le pneumocoque, etc., traduisant indistinctement leur action sur l'organisme par un groupe de symptômes cliniques. Qu'il s'agisse d'une fièvre typhoïde, d'une tuberculose pulmonaire, d'une diphtérie, d'une variole, etc., compliquée par un élément d'infection secondaire, le même tableau clinique pourra se produire, quelle que soit la variété du nouvel agent pathogène, pneumocoque, streptocoque ou staphylocoque, etc.

En terminant, j'ai indiqué les points relatifs à la prophylaxie [1].

CHAPITRE PREMIER

DÉFINITION

Il n'existe pas d'entente entre les auteurs au sujet des divisions qu'on pourrait établir dans le groupe des infections par associations microbiennes. Les uns ont employé indistinctement les mots d'infection secondaire ou d'infection mixte; les autres ont désigné sous le nom d'infections mixtes les cas où deux maladies, sans relation mutuelle, se succèdent chez le même individu; d'autres réservent cette dénomination pour les cas où la première maladie provoque réellement la seconde; d'autres encore emploient dans cette dernière hypothèse le nom d'infection secondaire, réservent celui d'infection mixte pour les maladies où deux micro-organismes, qui *isolément ne seraient pas pathogènes*, donnent lieu à un type morbide bien caractérisé; enfin sous le nom d'infection mixte, on désigne l'association, *dans un même foyer*, de plusieurs micro-organismes, par exemple la

[1] J'ai réuni à la fin de ce rapport, et en les groupant par infections fondamentales, le plus grand nombre possible d'indications bibliographiques se rapportant à la clinique.

De plus il fallait, pour étudier cette question des associations et des infections mixtes, une compétence bactériologique qui me faisait défaut. Mon excellent collègue et ami, Monsieur le Professeur G. Etienne, a bien voulu m'aider de ses lumières, et faciliter ainsi grandement ma tâche.

présence du staphylocoque et du streptocoque dans un abcès ou dans un foyer purulent d'ostéomyélite.

En France, l'usage semble prévaloir d'employer le nom d'INFECTION MIXTE quand deux infections, dont l'une est habituellement d'ordre spécifique (fièvre typhoïde, par exemple), l'autre provoquée par un élément microbien vulgaire, débutent et évoluent simultanément.

On dit qu'il y a INFECTION SECONDAIRE quand une infection nouvelle (deutéropathique de Bouchard), habituellement provoquée par l'action d'un élément microbien vulgaire, ajoute ses effets à ceux d'une maladie antérieure (protopathique), d'ordre spécifique ou banal.

Max Gruber et J. Bernheim ont divisé ces infections secondaires en *infections secondaires obligatoires*, si la deutéropathie n'a pu se développer que sur le terrain préparé par la première ; en *infection secondaire facultative*, si le microbe deutéropathique peut, à lui seul, produire la maladie correspondante. Cette division ne semble pas répondre à la réalité, car, au point de vue de l'élément microbien lui-même, celui qui est deutéropathique dans les infections secondaires paraît pouvoir être aussi pathogène isolément.

D'autre part, le milieu morbide ne paraît pas non plus se spécialiser avec autant de précision. Sous l'action prédisposante de la scarlatine, le pharynx peut offrir une localisation deutéropathique à des streptocoques jusqu'alors non virulents ; on aura une angine à pseudomembranes, pouvant devenir le point de départ d'une véritable streptococcie secondaire, qui serait dite obligatoire en raison de la non-virulence antérieure des streptocoques.

Il en est de même pour la diphtérie.

Mais sous l'action d'une cause quelconque, par exemple le refroidissement, les mêmes éléments microbiens peuvent devenir virulents dans le pharynx sain et déterminer la même infection. La distinction est donc artificielle.

D'après cette classification, nous refusons le nom d'infection secondaire aux accidents de *généralisation homologue* ; par exemple la méningite tuberculeuse consécutive à une tuberculose pulmonaire, les arthrites suppurées à pneumocoques consécutives à la pneumonie ; si certains auteurs désignent ainsi ces accidents, c'est que sans doute ils les comparent aux accidents secondaires de la syphilis. Nous tenons à préciser ce point, car il ne s'agit que d'une simple généralisation de la maladie fondamentale.

Sous le nom d'INFECTION DOUBLE, Leyden désigne des cas de con-

tamination accidentelle quand, par exemple, un syphilitique contracte une fièvre typhoïde, quand un tuberculeux gagne une blennorrhagie.

On pourrait dire enfin qu'il y a INFECTION CONSÉCUTIVE quand une infection survient chez un individu prédisposé par les séquelles d'une infection protopathique disparue au moment de cette deuxième infection : par exemple, la tuberculose pulmonaire se développant chez un malade antérieurement atteint de variole, de coqueluche, de rougeole, de grippe.

CHAPITRE II.

ASSOCIATIONS MICROBIENNES DANS LES MALADIES FONDAMENTALES

I. — Infections mixtes dans la tuberculose.

Nous aurions désiré réunir en trois groupes les différentes recherches relatives aux infections mixtes dans la tuberculose ; c'est-à-dire les associations locales dans les cavernes et les crachats, les associations avec extension de voisinage (broncho-pneumonies, abcès du poumon, pleurésies), les associations par infections généralisées. Mais la plupart des recherches portent sur ces différents genres d'association, et il était, partant, difficile de les séparer.

Koch, dans son travail sur l'étiologie de la tuberculose, avait déjà indiqué la possibilité et l'importance de ces infections.

Il trouva, dans un cas observé par lui, outre les bacilles de la tuberculose, d'autres micro-organismes dans les capillaires des ganglions, des poumons et de la rate. Il attribua la marche rapide de la maladie au développement de l'infection mixte. Dans un autre cas, il put constater, à côté du bacille de la tuberculose, la présence du micrococcus tetragenus, dont les propriétés pathogènes ont été étudiées depuis par Gaffky et par Boutron.

D'ailleurs, les recherches bactériologiques faites sur les crachats (Koch, Kitasato, Pasquale) et sur le contenu des cavernes (Tschistowitz) n'ont plus aujourd'hui d'autre portée scientifique que de nous indiquer une des voies d'entrée possibles des infections secondaires.

Koch insiste également sur l'importance de cette infection mixte.

Waston-Cheyne a observé dans un cas de tuberculose miliaire du poumon des bacilles de Koch et des embolies micrococciennes dans les vaisseaux avoisinants.

Babès insista un des premiers sur l'importance des infections secondaires. Dans les cas de pneumonie, pleurésie, méningite, péritonite, ilt rouva souvent le bacille de Koch associé au pneumocoque, plus rarement au pneumobacille Tandis que dans les cas de suppuration il rencontrait plutôt le streptocoque, les staphylocoques (*albus et aureus*), plus rarement le bacillus pyogenes fetidus, le tétragène et le pyocyanique.

Babès retrouva ces organismes, non seulement dans les lésions pulmonaires, mais encore dans les ganglions et aussi au cours des infections générales.

Des recherches expérimentales lui ont montré que le bacille tuberculeux se développe très bien sur un terrain occupé par le streptocoque ou le pneumocoque.

Czaplewski arriva à des conclusions analogues à celles de Babès.

Maragliano et Cornet publièrent des travaux dans le même sens. Cornet se basant sur 100 observations détaillées, établit que la phtisie pulmonaire, dans la grande majorité des cas, n'est pas une tuberculose pure mais un processus compliqué, une infection mixte, pour laquelle il propose le nom de septicémie chronique sur base tuberculeuse, ou de tuberculose pulmonaire septique.

Certains auteurs ont cherché à établir un rapport entre les exacerbations thermiques et la présence des infections secondaires. Strumpel leur attribue la fièvre sans nier cependant que le bacille de Koch puisse la déterminer à lui seul. Elsner attribue aussi les exacerbations aiguës aux infections secondaires.

Jakowsky trouva aussi les staphylocoques dans le sang des phtisiques fébricitants, et il explique ainsi la fièvre hectique des phtisiques, qu'il compare à celle de l'érisypèle, de la fièvre puerpérale, des suppurations.

Pétruschky ne fait que confirmer les données précédentes, en attribuant la fièvre à la rétention du pus dans les cavernes.

Manifestations cliniques de l'infection secondaire par extension de voisinage.

1° *Bronchopneumonies.* — Dans un travail très intéressant sur les infections pneumococciques pulmonaires chez les phtisiques, MM. P. Duflocq et P. Ménétrier ont montré que l'infection pneumococcique du poumon peut affecter la *forme de bronchite capillaire.*

Cette forme se rencontre dans la phtisie pulmonaire chronique ulcéreuse, à titre d'infection secondaire surajoutée à l'infection tuberculeuse primitive.

Cliniquement, elle se présente avec des modalités variées :

A. Elle peut, par les phénomènes généraux qu'elle détermine, masquer les signes de la tuberculose pulmonaire préexistante.

B. Elle peut modifier, en les aggravant profondément, les symptômes d'une phtisie galopante.

C. Elle peut évoluer silencieusement sans attirer l'attention.

C'est une complication toujours grave et qui, le plus souvent, entraine la mort à brève échéance.

Anatomiquement, on trouve à la fois des lésions de tuberculose chronique à la troisième période, et une bronchite capillaire purulente, plus ou moins généralisée, occupant les parties du poumon respectées par la tuberculose et ne s'accompagnant ni d'hépatisation ni de splénisation.

L'examen des crachats pendant la vie, de l'exsudat bronchique après la mort, y montre les pneumocoques en grand nombre.

Les cultures et l'inoculation aux animaux permirent d'identifier sûrement ces parasites.

Depuis lors, Ortner oppose à la granulie tuberculeuse massive toute une série de types anatomo-pathologiques de broncho-pneumonies, survenant au cours de la tuberculose ; il les attribue à l'action de son *micrococcus pneumoniae*, qui ne nous semble être, en somme, qu'un pneumocoque. Que ces broncho-pneumonies appartiennent au type broncho-pneumonie tuberculisante caséeuse, disséminée ou confluente, c'est toujours une nouvelle invasion du bacille Koch qui fait évoluer vers la caséification le travail de résolution fibrineuse antérieur.

D'une façon générale, la règle semble donc être l'infection mixte ou secondaire, malgré les expériences de Fraenkel et Troje, montrant que, sans pneumocoques ou streptocoques, il peut se développer des inflammations aiguës dans le poumon tuberculeux.

Bäumler et V. Wunschheim insistent sur le rôle joué dans la genèse des broncho-pneumonies qui accompagnent la tuberculose par l'aspiration du contenu des cavernes surtout après des hémoptysies.

2° *Pleurésies*. — En 1886, Bonome publia trois cas d'empyème dus au staphylocoque pyogène dans le cours de la tuberculose.

Nous avons pu observer tout dernièrement dans notre service

deux cas de pleurésie purulente à pneumocoques développée chez deux tuberculeux.

Dans le premier cas il s'agissait d'un homme de 30 ans, entré au service avec une excavation du sommet droit et des signes d'infiltration du poumon gauche. Etat cachectique prononcé avec fièvre hectique. Huit jours avant sa mort, la température s'élève à 39 1/2; la respiration est plus rapide, mais il n'y a pas de point de côté ni de douleur déchirante. En examinant le malade, on constate l'existence d'un pneumothorax à droite, avec succussion hypocratique.

A l'autopsie on constate à droite l'existence d'un pyopneumothorax. La plèvre contenait environ un litre d'un pus épais, verdâtre, visqueux. La cavité pleurale communiquait assez largement avec un orifice anfractueux, situé en arrière et à la base du lobe supérieur; cet orifice communiquait avec une caverne du volume d'une mandarine, occupant le centre du lobe supérieur. Le lobe moyen et le lobe inférieur étaient infiltrés par des masses caséeuses.

Le liquide purulent de la plèvre, examiné au point de vue bactériologique, ne contenait que du pneumocoque.

Quant au poumon opposé, il était infiltré dans toute son étendue de tubercules crus.

Dans le second cas, il s'agit d'un homme de 32 ans, atteint de tuberculose et de laryngite tuberculeuse depuis quatre ans. Il entra au service très amaigri, cachectisé, et présenta quelques jours après son entrée un point de côté à gauche. La température oscillait entre 38,5 et 39. Dyspnée. On constate tous les symptômes d'un épanchement qui devient de plus en plus prononcé. Je pratique dans les premiers jours de janvier le siphonnage de la plèvre; je retire ainsi près d'un litre d'un pus verdâtre, visqueux, qui ne renferme que des pneumocoques. Le lendemain, le malade est pris d'une vomique et rend encore près d'un litre de pus; cette vomique se reproduit presque tous les jours. En même temps, on constate les symptômes d'un pneumothorax. L'examen bactériologique du liquide expectoré a permis d'y retrouver des pneumocoques et des bacilles de Koch.

Nous avons résumé dans le tableau ci-contre les recherches bactériologiques qui ont été faites au sujet d'épanchements de la plèvre survenus au cours de la tuberculose.

		Pneumocoque.		Streptocoque.		Staphylocoque.		Bacille de Koch	Stérile	Total
		seul	avec B. Koch	seul	avec pneum.	seul	avec strept.			
Pansini	*Séro-fibrineux*	3		1				6	5	15
	— *purulent*							1		1
	— *hémorrhagique*							1	3	4
	Empyème	2	1			1		1		7
Pce Louis de Bavière	*Séreux*	2				2			5	9
	Séro-purulent	1								1
	Empyème	2		5	2		1	2		12
Lemoine	*Séro-fibrineux*					4 albus.			28	32
Netter	*Purulent*					4		5	1	13
	3 f. bactéries non pathog.									

En résumé, dans les épanchements séro-fibrineux, la recherche bactériologique donne, dans la majorité des cas, le bacille de Koch ou bien elle reste négative. Dans les épanchements purulents, les résultats sont assez contradictoires ; les auteurs signalent tantôt le bacille de Koch, tantôt les microbes d'association.

Manifestations cliniques de l'infection secondaire par généralisation.

Dans sa thèse, M. Etienne, qui a étudié 5 cas d'infection secondaire au cours de la tuberculose pulmonaire, distingue deux types :

1° Un type septicémique qui lui paraît de beaucoup le plus fréquent, type septicémique souvent pur sans aucune localisation apparente. Parfois on trouve des altérations considérables de l'appareil circulatoire. Dans un cas il a trouvé une thrombose de la veine cave inférieure et de la crurale ; il en est de même dans un cas de Haushalter. C'est également à ce type de septicémie générale qu'appartient un cas recueilli dans mon service par MM. Haushalter et de Langenhagen.

Dans sa thèse très intéressante sur les lésions de l'endocarde chez les tuberculeux, Teissier, réunissant 53 cas d'endocardite végétante, a isolé sur ces végétations deux fois le staphylocoque, deux fois le streptocoque, trois fois le pneumocoque et quatre fois le colibacille.

Roustan trouva dans un cas d'endocardite ulcéreuse, compliquant une tuberculose pulmonaire, des cocci lancéolés ou en chainettes ; les mêmes éléments se trouvaient dans les régions pulmonaires enflammées. Il admit que ces éléments avaient été entraînés de là dans le sang, puis dans les valvules.

Vaquez a signalé les microbes pyogènes dans le caillot de la phlébite chez les tuberculeux. Babès a fait la même constatation dans la méningite, dans les adénites, dans les abcès froids. Ménétrier, Thiroloix, Hanot et Parmentier les ont trouvés dans les voies biliaires.

Trois fois M. Etienne a observé la forme hémorrhagique due, une fois au coli bacille, une fois au streptocoque et dans un troisième cas à un microcoque non encore décrit. Chez les autres malades, il a trouvé le streptocoque.

Babès a signalé trois cas de tuberculose à type hémorrhagique déterminés par le streptocoque.

L'infection secondaire était due au staphylocoque dans le cas de Haushalter et de Langenhagen.

2° Un type pyohémique représenté par une très intéressante observation de Blocq rapportée dans la thèse de Pradel. Il y avait dans ce cas une péritonite enkystée et des infarctus suppurés du foie, de la rate, et une arthrite suppurée du genou avec infiltration purulente de la cuisse.

M. Etienne a signalé un mode d'invasion assez rare d'une infection à streptocoque, chez une petite tuberculeuse. Cette observation fut recueillie dans le service de M. Simon. L'enfant était atteinte de granulie ; il n'existait aucune caverne ayant pu servir de porte d'entrée. Par contre, tous les ganglions étaient fort volumineux et, en particulier, un énorme paquet comprimait et obturait presque totalement le canal cholédoque ; d'où infection biliaire ascendante se traduisant par une quantité de petites collections purulentes disséminées dans le foie avec pus à streptocoques, origine très probable de la septicémie streptococcique hémorrhagique.

Leloir et Lespine ont attiré l'attention sur les complications générales du lupus s'accompagnant quelquefois d'endocardite. Ils semblent incriminer l'action des toxines élaborées par les staphylocoques végétant sur les ulcérations lupiques.

Schabad résume ainsi la question des associations microbiennes banales dans la tuberculose.

1° Il faut considérer comme infection mixte, dans la tuberculose pulmonaire, les cas dans lesquels on retrouve les micro-organismes supplémentaires dans le tissu pulmonaire (alvéoles ou au moins bronches capillaires) ou dans le sang.

2° On ne saurait dire qu'il y a infection mixte quand on rencontre des micro-organismes pathogènes dans les crachats ; on sait, en effet, que les micro-organismes des crachats ne viennent pas tous des poumons. Il n'y a d'exception que pour le streptococcus vrai du pus.

3° Il est très important de ne pas confondre dans les crachats le streptococcus vrai du pus avec le streptococcus des muqueuses ; il lui ressemble morphologiquement, mais il en diffère par ses propriétés biologiques et l'absence de pathogénie. Tandis que les streptococci des muqueuses jouent le rôle de parasites indifférents, le streptococcus pyogène vrai a une valeur pronostique importante, car il permet de diagnostiquer l'infection mixte à streptocoques, infection la plus fréquente de toutes les infections mixtes de la tuberculose pulmonaire [1].

[1] Il y a lieu de faire des réserves sur ces variétés de streptocoques ; il n'y a là, peut-être, que des différences de virulence.

4° Plus rarement que l'infection mixte à streptocoques, on rencontre l'infection avec le micrococcus tetragenus et le pneumocoque et l'infection mixte double avec le streptocoque et le staphylocoque ou avec le streptocoque et le pneumocoque.

5° L'infection secondaire complique généralement le dernier stade de la tuberculose pulmonaire et conduit rapidement à la terminaison fatale. De là, ce fait que, presque dans tous les cas de tuberculose pulmonaire que l'on observe sur la table d'autopsie, on retrouve les manifestations de l'infection mixte.

6° L'infection secondaire est intéressante à étudier au point de vue du processus pathologique ; elle associe son action à celle du bacille de la tuberculose pour provoquer les processus pneumoniques, ou bien, quand elle ne prend pas part à l'action exsudative, elle agit sur l'état général du malade, elle provoque la fièvre par les toxines de ses bactéries, elle prend part à la destruction du tissu pulmonaire, c'est-à-dire à la formation des cavernes. Enfin elle peut produire la septicémie, qui apparaît comme l'acte final de l'infection mixte.

7° Il y a des cas de tuberculose qui évoluent avec tous les signes du stade hectique et se terminent par la mort sans intervention d'autres micro-organismes que celui de la tuberculose.

8° La fièvre hectique, à type inverse, est caractéristique de la tuberculose pulmonaire progressive non compliquée. On observe rarement la courbe typique de l'infection streptococcique dans l'infection mixte de la tuberculose pulmonaire avec le streptocoque. Dans la grande majorité des cas, la température est rémittente ou se rapproche du type continu.

9° La température normale caractérise la tuberculose pulmonaire stationnaire, non compliquée. Il est peu probable qu'une infection mixte (infection mixte passive dans le sens de Spengler) puisse se développer avec une température normale.

L'association du bacille de Koch et du bacille d'Eberth est intéressante. Dans sa thèse, Arribat en a réuni plusieurs cas. M. Haushalter a observé deux frères atteints de lésions tuberculeuses torpides localisées (adénopathie trachéobronchique caséeuse chez l'un, mal de Pott chez l'autre) qui, dans la convalescence d'une fièvre typhoïde, furent atteints de bacillose aiguë simulant une rechute de fièvre continue, au point que seul l'examen des crachats put déterminer le diagnostic vérifié à l'autopsie.

Sarda et Villard ont aussi constaté cette absence de toute modification appréciable du tableau clinique classique.

Nous ne croyons pas devoir insister sur l'association avec la lèpre, dont quelques cas seulement sont connus (Danielsen, Philipson, Auché et Carrière, Rake).

Pronostic.

Tous les auteurs s'accordent à considérer le pronostic des infections mixtes comme bien plus dangereux que celui de la tuberculose pure.

Finkler considère la tuberculose chronique comme moins grave qu'autrefois quand elle évolue seule. Mais dès qu'il y a complication avec une affection à streptocoques, la marche et le pronostic deviennent extrêmement graves.

Spengler prétend que l'association du diplocoque est surtout dangereuse. Il ne paraît pas attribuer une grande importance pronostique à l'association microbienne quand la lésion reste localisée. D'après Koch, Spengler, Huguenin, Petruschky, etc., les résultats heureux du traitement climatérique ou par les inhalations médicaments seraient dus surtout à l'action sur les éléments de l'infection secondaire en respectant le bacille tuberculeux.

II. — Infection mixte dans la fièvre typhoïde.

A priori, on pourrait penser que, à la faveur des ulcérations typhoïdiques, les infections colibacillaires doivent venir souvent compliquer la fièvre typhoïde.

Au contraire, dans une série de recherches très intéressantes, M. Malvoz a bien mis en relief le fait imprévu de l'absence habituelle du coli-bacille dans les organes des typhoïdiques. Au laboratoire de mon service, de nombreuses recherches faites par M. Etienne ont également montré l'absence de ces éléments microbiens dans les viscères, même lorsque l'autopsie de ces malades a été pratiquée assez longtemps après leur mort.

Une épidémie observée peut montrer combien une infection typhique favorise les infections septiques secondaires. D'après Korczynski et Gluginski, pendant l'épidémie de Cracowie, en 1889 et 1890, une partie des malades fut placée dans des chambres occupées, avant l'emploi de l'antisepsie, par un service de chirurgie où se trouvaient des malades atteints de septicémie et de pyohémie. Or, sur 19 malades placés en dessous de ces salles, il y eut une seule mort ; ici, au contraire, sur 9, il y eut 5 morts, et tous succombè-

rent à des infections purulentes secondaires. Sauf un cas, toutes ces infections se firent par les voies respiratoires. Les auteurs pensent que l'infection s'est faite par les microbes de la suppuration accumulés dans les salles ; ils trouvèrent, en effet, dans les poussières des parois, du plancher et de l'air des salles, des staphylocoques et des streptocoques, de même que dans le pus des autopsiés. On aseptisa à fond les salles, et chez 17 autres typhiques qui y furent soignés, il ne se produisit aucun cas de suppuration.

Manifestations cliniques de l'infection secondaire par extension de voisinage et infection locale.

La porte d'entrée pour les agents de l'infection secondaire peut se trouver tantôt dans la cavité buccale, telle la pénétration dans les conduits excréteurs de la parotide, d'où parotidite purulente (E. Fraenkel, Simmonds, Von Anton, Fütterer, Von Stern, Hirschler, Gilbert et Fournier), dans la gorge (Dieulafoy), dans le larynx, dans les ulcérations labiales (Hutinel) ou dans les plaques de gangrène des lèvres.

Suivant E. Fraenkel et Simmonds, les affections de la gorge dans la fièvre typhoïde sont également des infections secondaires dues à des cocci qui, grâce à la moindre résistance de l'organisme et au ramollissement et à la chute de l'épithélium, pénètrent dans les couches profondes.

M. Dieulafoy a cité les observations de deux malades atteints de fièvre cérébrale d'intensité moyenne qui sont pris, l'un seize jours après le début de l'affection, l'autre presque dès son début, d'accidents infectieux secondaires dus, pour le premier malade, au *streptocoque*, pour le deuxième, au *staphylocoque blanc*.

Dans les deux cas, c'est au pharynx qu'apparaît la manifestation première de l'infection, qui se généralise ensuite pour former des *abcès* et une *phlébite*.

Les deux angines, quoique d'origine différente, se firent remarquer, la première, par son intensité, la deuxième, par sa durée.

L'état local domina l'état général. Les malades ne souffraient guère que de leur gorge, et, guéris de la fièvre cérébrale, ils ne l'étaient pas encore de l'angine.

Par contre, Lucatella a trouvé dans la muqueuse enflammée du larynx, des bacilles d'Eberth et considère les inflammations de la gorge et du voile du palais comme d'origine typhique.

Les cocci de la suppuration n'y auraient pénétré que secondairement.

De même, Besson attribue, avec preuve bactériologique à l'appui, au bacille d'Eberth la plupart des angines érythémateuses, plusieurs angines ulcéreuses et une angine pseudomembraneuse, survenues au cours de la fièvre typhoïde.

C'est ainsi que parfois une infection deutéropathique peut ne paraître que pendant la convalescence et cependant entraîner la mort comme dans l'observation suivante. Un cordonnier âgé de 49 ans fut atteint, dans la convalescence d'une fièvre typhoïde bénigne, d'ulcérations profondes des lèvres en rapport avec des dents cariées. Il vint se présenter à la clinique ; la température, d'abord à 38°, s'éleva, par oscillations, jusqu'à 40°,5 ; le malade s'affaissa rapidement et succomba le sixième jour après son entrée. Le diagnostic clinique de septicémie fut vérifié par les recherches bactériologiques pratiquées *post mortem* dans des conditions très favorables. L'ensemencement des milieux habituels avec le suc du foie, des reins et la pulpe splénique donna naissance à des colonies nombreuses et exclusives de staphylocoques dorés.

Chez ce malade, nous trouvions réalisées toutes les conditions capables de déterminer la gangrène ; d'abord une gingivite et une périostite alvéolo-dentaire expulsive ancienne, accompagnée de caries dentaires multiples ; ces dents, déviées, avaient provoqué des ulcérations remarquablement profondes dans les tissus voisins, joues, lèvres et langue. Puis survint une fièvre typhoïde qui, au niveau des lésions antérieures, agit par l'intervention de facteurs multiples (artérite, phlébite, lésions nerveuses, action locale des toxines), bref, diminution de la vitalité des tissus. D'autre part, pendant la durée de la maladie, les microbes pathogènes et saprogènes de la cavité buccale, n'étant plus soumis à l'action antiseptique d'une salive normale, ni mécaniquement balayés à tout instant, par le bol alimentaire[1], ont pullulé, ont repris de la virulence, et ont trouvé un terrain tout préparé à subir leur action ; d'où l'apparition 1° de la gangrène, affection locale, 2° d'une septicémie staphylococcique à laquelle les plaques gangréneuses ont servi de voie d'invasion.

La porte d'entrée peut être constituée par les ulcérations intestinales (Senger, Vincent).

La peau a été également indiquée comme point de pénétration d'infections secondaires. On peut se demander s'il s'agit réellement là d'une infection mixte ou bien de lésions glandulaires par infec-

1 Prautois et Jacques ; *Deux cas de parotidite infectieuse ascendante chez des malades privés de l'alimentation par la bouche. Rev. méd. de l'Est*, 1893.

tion locale. Cette infection peut être facilitée par les bains (Chauffard), par l'eau de Seine (Achard), ou enfin par le frottement de draps souillés (Rendu).

La pneumonie et la broncho-pneumonie sont également provoquées, dans la plupart des cas, par le pneumocoque de Talamon-Fraenkel. Neumann le premier, puis G. Fraenkel, Simmonds, Von Leitz, Arustamoff, Karlinski, etc., trouvèrent des pneumocoques. Mais parfois aussi on peut ne rencontrer que le streptocoque ou le staphylocoque.

Polguère oppose à la précocité de l'apparition, à la rapidité du développement de la broncho-pneumonie à bacilles d'Eberth, l'apparition tardive, le développement par poussées successives des complications pulmonaires à staphylocoques, à streptocoques au cours de la fièvre typhoïde.

Dans la pleurésie, Bruneau rapporte des observations d'association du bacille d'Eberth avec les mêmes éléments microbiens.

L'érysipèle de la face, infection locale, peut aussi devenir le point de départ d'une infection secondaire. Eisendrath a insisté sur la gravité des érysipèles survenant dans le cours de la fièvre typhoïde. Deux cas observés dans mon service n'ont pas vérifié cette assertion, et l'on pourrait se demander si les cas d'une extrême gravité, observés par Eisendrath, ne se rapportaient pas à des érythèmes infectieux.

Besson attribue au staphylocoque doré un cas de pleurésie suppurée.

Besson a également noté deux cas d'érysipèle suivis de guérison.

Manifestations cliniques de l'infection secondaire par généralisation.

Quand les germes d'infection secondaire ont pénétré dans le sang comme facteurs d'infection mixte ou d'infection secondaire (Vincent), ils peuvent déterminer de la pyohémie ou une septicémie dont le tableau clinique se confond avec celui de la fièvre typhoïde.

Cependant, d'après les recherches de MM. Loison, Simonin et Arnaud, il se produirait, au moment même de l'infection secondaire, une modification de la courbe thermique que nous avons également pu vérifier dans des cas d'érythème secondaire (tracé I).

Ces auteurs pensent que les 20 ou 15 premiers jours de fièvre sont l'œuvre du bacille d'Eberth et que la fièvre ultérieure est l'œuvre du staphylocoque. Ils ont, en effet, trouvé 49 fois sur 66 malades soit 74,2 °/₀ le staphylocoque dans le sang.

Les poussées fébriles qui peuvent survenir au delà du vingtième jour et donner lieu à une courbe continue nouvelle de dix à quinze jours, ne leur paraissent pas dépendre du bacille d'Eberth. Jamais ils n'ont trouvé ce bacille dans le sang à cette époque, alors qu'ils y trouvaient le staphylocoque. En outre, les symptômes cliniques cadrent plutôt avec la septicémie qu'avec l'éberthite.

A l'appui du très intéressant travail des auteurs précédents, je citerai l'observation suivante, que je viens de recueillir dans mon service :

Un ouvrier boulanger, âgé de 21 ans, entre à la clinique le 12 janvier 1898, au sixième jour d'une fièvre continue à début exceptionnellement brusque. La température est à 39°, le pouls à 78, la respiration à 30. Tous les symptômes sont ceux d'une fièvre typhoïde de moyenne intensité, mais la céphalée est beaucoup plus intense qu'on ne l'observe habituellement à ce stade de l'évolution.

Pendant sept jours, l'état reste stationnaire; la température oscillant entre 38° et 39°, le pouls entre 72 et 78 ; quelques épistaxis. Le 19 seulement, apparaissent quelques taches rosées. A ce moment également, vomissements répétés, persistant jusqu'au 26 ; la céphalée est toujours aussi intense. Le 28, les pupilles sont dilatées, réagissent peu à la lumière; examen ophtalmoscopique négatif. Bronchite légère.

A partir des premiers jours de février, tous les accidents s'amendent et le malade guérit.

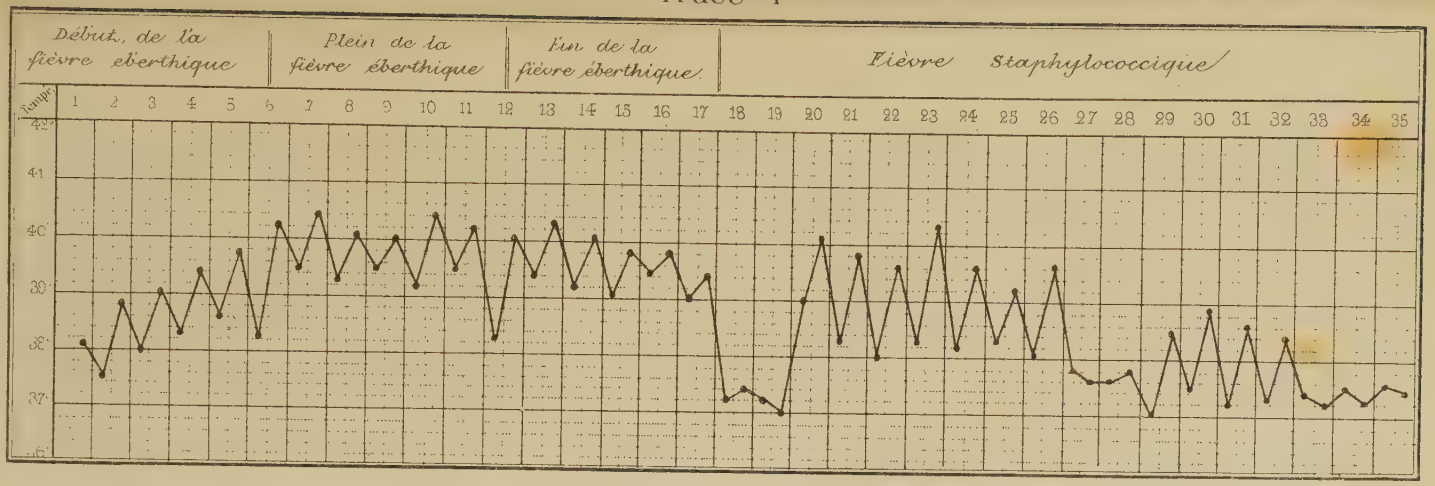
Le séro-diagnostic avait été affirmatif ; dans la seconde période, on trouva le staphylocoque blanc dans le sang (tracé II).

A part la modification de température signalée par les auteurs précédents, Wassermann signale comme caractères des formes septicémiques ou streptotyphiques (Vincent), un sopor profond, une rapidité du pouls plus accusée que dans la fièvre typhoïde ordinaire, une tendance marquée de la courbe de température à des chutes profondes, une disposition spéciale aux hémorrhagies intestinales et nasales, aux pétéchies et au purpura. Dans tous ces cas (6 sur 30), l'auteur trouva des streptocoques dans le sang pendant la vie.

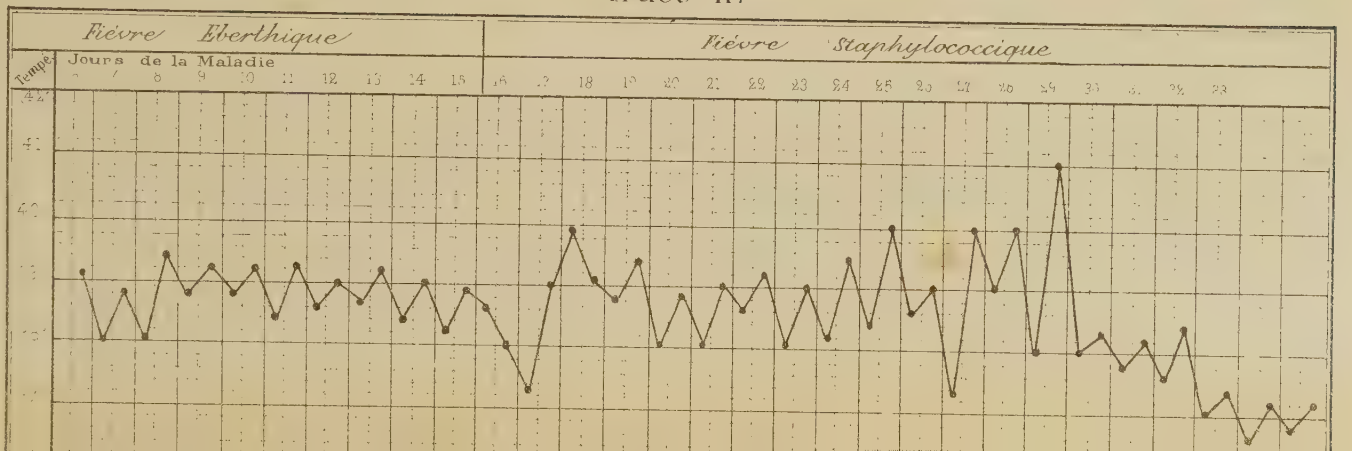
Dunin insiste aussi sur l'influence des éléments microbiens contenus dans le sang sur le type rémittent et intermittent de la fièvre du troisième septenaire.

Les *thromboses* sont très fréquentes au cours de la fièvre typhoïde. Au Congrès de Bordeaux, M. Vincent, d'Alger, montrait que le plus souvent, en particulier dans les quatre cas qu'il a observés,

Tracé I



Tracé II.



cet accident est dû au staphylococcus albus ou aureus. Cependant, comme l'établit nettement un cas de M. Haushalter, le bacille d'Eberth peut jouer un rôle identique au point de vue des thromboses.

En dehors de la forme septicémique générale, sans manifestation bien localisée, que nous venons d'indiquer, il en est une qui se manifeste par un érythème dont des cas ont été signalés déjà par Forget, puis étudiés plus spécialement par Hutinel et Martin, de Gimard, Legendre et, dans mon service, par MM. Etienne et Gillet. Sur 8 observations, cet érythème a revêtu 2 fois le type rubéolique, 3 fois le type scarlatinoïde et 3 fois le type à érythème polymorphe. Dans le premier type, on peut insister sur l'aspect assez spécial des taches isolées, rouges, régulièrement rondes, avec un point central beaucoup plus foncé.

La complication est apparue vers le milieu de l'évolution typhique (6 fois), ou à la fin de la période d'état (1 fois), ou très tardivement pendant la convalescence (1 fois). Elle s'est accompagnée, dans 6 cas, d'une aggravation de l'état général avec nouvelle poussée thermique parfois bien isolée et bien différente, comme aspect, d'une véritable rechute. 4 fois sur les 8 cas, on a noté de l'albuminurie. Dans 4 cas, les recherches bactériologiques ont été pratiquées. 2 fois l'ensemencement du sang a donné des cultures pures et abondantes des staphylocoques. La recherche est restée négative dans les 2 autres cas.

Signalons enfin la forme ictérique dont Pfuhl affirmait la bénignité en attribuant cet ictère à un agent spécifique antagoniste de la fièvre typhoïde. Ce n'est pas à ces conclusions pronostiques qu'ont abouti les recherches de Maillard.

Parmi les autres complications infectieuses, Besson attribue au streptocoque une otite moyenne suppurée et une méningite suppurée, enfin, à un streptocoque encapsulé, non encore décrit, un cas d'arthrite suppurée multiple.

Karlinski a signalé un cas de charbon, Ehrlich et Brieger un cas d'œdème malin. Enfin Remlinger a signalé un cas d'association avec un bacille pyocipanique non colorant (Rumpf). En rapprochant ce fait mortel de celui d'Oléinikow, on pourrait conclure que l'antagonisme existant *in vitro* entre le bacille d'Eberth et le pyocyanique n'existe pas chez l'être vivant.

En résumé, en dehors du type septicémique décrit par Vincent et Wassermann (type streptotyphique) et dont les symptômes cliniques ne permettent guère de le différencier des autres formes graves, le type érythémateux seul, mérite réellement une description spéciale. Car on ne saurait considérer comme des formes cliniques, à caractères bien différenciés, les localisations infectieuses limitées à certains organes (poumons, parotides, larynx etc.).

III. — Infection mixte dans la diphtérie.

Il est excessivement rare de trouver le bacille de Loeffler absolument isolé dans une fausse membrane. Ce fait n'a rien d'étonnant quand on songe aux éléments microbiens si nombreux qui pullulent dans la cavité buccale. De plus la flore observée dans les pseudomembranes paraît varier suivant la nature des milieux de culture employés à son étude. Mais l'existence simultanée du bacille de Loeffler et d'autres germes morbides n'implique pas forcément leur association pathogène active.

Le streptocoque a été trouvé par Barbier, qui oppose l'angine diphtérique streptococcique à l'angine toxique diphtérique pure; par Martin, qui l'oppose à l'angine diphtérique d'une part, et à l'angine diphtérique associée à un coccus blanc, par Roux, Kolisko, Paltauf, Tangl, S. Bernheim, Deuchner, d'Espine et Marignac. Le staphylocoque a été indiqué par Hilbert, Barbier.

Pendant longtemps on a cru à la gravité particulière de l'association streptococcique. D'après Sevestre, Méry, Filatoff, Roux et Chantemesse, la mortalité dans l'angine diphtérique pure varierait de 7,5 % à 1 1/2 %, tandis que dans les cas d'association streptococcique elle varierait entre 34 % et 13,3 %, au contraire von Ranke, Genersich, Variot, Saint-Philippe et Tocheport, Waschbourn n'ont pas observé de différence appréciable dans le pronostic des diphtéries pures ou associées au streptocoque.

Hilbert distingue le type streptococcus brevis comme augmentant particulièrement la gravité de l'association.

Suivant le même auteur, l'association staphylococcique semblerait évoluer d'une façon bien plus bénigne que lorsque l'affection diphtéritique est isolée.

L'infection diphtérique ne semble pas être influencée par les tétracoques, l'affection locale étant cependant toujours plus étendue.

D'autre part, quand il y a association de bacilles diphtériques et de pseudo-bacilles diphtériques, la maladie semble suivre une

marche plus bénigne que dans les cas où il s'agit d'une infection diphtérique simple.

Comme conclusion des recherches cliniques et expérimentales, on peut dire que l'association des streptocoques et des bacilles de la diphtérie, aussi longtemps qu'elle reste cantonnée dans les exsudats de la gorge, ne correspond pas à une forme déterminée, particulièrement grave, mais qu'elle constitue presque la règle.

De la gorge les streptocoques peuvent pénétrer soit dans les voies lymphatiques, en provoquant de l'adénopathie, dans l'appareil pulmonaire, en donnant lieu à des bronchopneumonies, ou dans le sang, en provoquant de la septicémie ou de la pyohémie. Citons, à ce propos, les ostéo-arthrites suppurées (Lannelongue), ou non suppurées (Hénoch, Max Schüler, Dauriac et Lyonnet), les endocardites d'Eichhorst et Barbier, les érythèmes que M. Hutinel a vus se produire au moment de la réapparition des fausses membranes à streptocoques.

Au point de vue clinique, l'association effective du streptocoque se traduirait par un ensemble de signes auxquels on a donné le nom de *strepto-diphtérie*. On en distingue deux types. Un type foudroyant, déterminant la mort par intoxication en quelques heures (vingt-quatre à trente-six heures) par exaltation réciproque de la virulence des deux éléments pathogènes. D'autres fois l'évolution est plus lente et les complications propres au streptocoque ont le temps de se manifester. L'aspect extérieur est, dès le début, assez typique. La face est pâle, bouffie, le teint plombé ; on observe de l'abattement ou plus souvent une agitation extrême ; de la fièvre, des convulsions ; si les bactéries saprogènes ont envahi la bouche, l'haleine est extrêmement fétide ; les douleurs au moment de la déglutition sont très vives, la gorge est très tuméfiée, la muqueuse rouge, saignante, boursouflée, recouverte de fausses membranes épaisses, molles, putrilagineuses ; à l'extérieur, la tuméfaction des ganglions du cou, noyés dans une infiltration œdémateuse du tissu cellulaire, donne au cou l'aspect dit proconsulaire. Le jetage nasal est souvent abondant, séro-fibrineux, séro-sanguin, quelquefois hémorrhagique. Il peut exister en même temps une bronchite purulente suraiguë et, si le croup apparaît, si l'on est forcé de pratiquer la trachéotomie, souvent la plaie s'infecte, suppure, et donne le phlegmon péritrachéal, où l'on voit toujours le streptocoque dominer.

Tel est le tableau de l'infection mixte strepto-diphtérique.

Au bacille de Klebs Loeffler on peut attribuer la pseudo-membrane,

les accidents locaux qu'elle provoque (asphyxie) et le plus souvent les accidents toxiques nerveux (Roux et Yersin). Au streptocoque reviennent plutôt l'engorgement ganglionnaire (D'Espine et Marignac) et les accidents infectieux proprement dits (Etienne).

IV. — Infections secondaires dans la scarlatine.

Nous ne savons rien du microbe scarlatinogène, mais, en revanche, toutes les complications de la scarlatine semblent être dues à des infections secondaires. C'est l'angine scarlatineuse qui paraît être la porte d'entrée de toutes ces infections. D'après Burlureaux, la gravité de la scarlatine semble être en rapport avec l'intensité de l'angine. Fraenkel et Freudenberg ont établi que les streptocoques se rencontrent au maximum dans les ganglions voisins du pharynx et qu'ils manquent dans les lésions cutanées. En effet, d'après les recherches de Crooke, Heubner et Bahrdt, Babès, Raskin, Lenhartz, Wurtz, Bourges, il s'agit presque exclusivement, dans les infections scarlatineuses, d'infection mixte à streptocoques qui se reconnaît cliniquement par des inflammations des ganglions, des poumons, des séreuses, de la caisse, des reins, enfin par de la septicémie et de la pyohémie.

Antony a cependant exceptionnellement trouvé le pneumocoque et le staphylocoque. Enfin, dans les formes tardives de l'angine on a trouvé du bacille de Loeffler.

Au point de vue *clinique*, on peut distinguer les infections à forme générale, qui paraissent exceptionnelles, puis les formes avec manifestations prédominantes vers un organe : 1° le rhumatisme scarlatineux avec forme arthralgique, polyarthrite séreuse, arthrite suppurée, hydarthrose; 2° la méningite cérébro-spinale, avec pneumocoques; 3° la néphrite, qui est due bien plus souvent à une infection secondaire qu'à la scarlatine elle-même. Burlureaux n'a observé que très rarement la néphrite chez des malades dont la gorge avait été traitée avec soin. Enriquez n'a trouvé l'albuminurie que chez les malades présentant de l'angine et surtout chez ceux qui avaient été hospitalisés dans une salle où se trouvaient des cas d'érysipèle. Dans quelques cas de scarlatine avec albuminurie, il a trouvé dans l'urine trois fois le streptocoque seul, trois fois le streptocoque associé au staphylocoque, et une fois le staphylocoque seul.

Babès, Raskin, Fraenkel et Freudenberg ont décelé le streptocoque dans les reins des scarlatineux ayant eu de l'albuminurie.

4° Les manifestations cutanées sont fréquentes dans la scarlatine. Elles semblent être en relation avec l'amygdalite, se montrant après la disparition de l'éruption scarlatineuse. Sur 340 cas ou observations de scarlatine, Roger a recueilli 19 cas de ces érythèmes de la convalescence. Dans 3 cas, l'érythème ne ressemblait en rien à l'érythème scarlatineux. Dans les 16 autres, l'éruption fut analogue à celle de la scarlatine et apparut de vingt-quatre heures à vingt jours après la fin de la maladie. Chez sept malades, l'éruption fut apyrétique ; trois fois l'élévation thermique, très fugace, survint la veille de l'exanthème, atteignant 38 à 40°,5. Deux fois l'albuminurie reparut au cours de l'exanthème. Dans trois cas, plus graves, il y eut des complications, telles que : hématurie, arthralgies violentes, etc.

Nous-même avons pu observer, dans notre service, une femme âgée de vingt ans, entrée le 8 janvier 1897, au huitième jour d'une scarlatine, avec éruption bien caractérisée, bronchite légère, albuminurie modérée, puis anurie. Le 14 janvier, la desquamation se produit, la diurèse augmente. Le 16 janvier apparaît une nouvelle éruption, caractérisée par l'apparition, sous les lamelles desquamatives, d'un érythème intense. Tout le liquide de suintement se concrète en croûtes molles recouvrant tout le corps. Le 4 février, s'établit le syndrôme hémorrhagique, se manifestant par des taches purpuriques, puis bientôt par des hématuries, des hémorrhagies des muqueuses, des hémoptysies. Enfin surviennent des plaques de sphacèle cutané. La malade s'affaisse et succombe au quarante-unième jour après l'éclosion scarlatineuse. L'ensemencement du sang recueilli aseptiquement avait donné naissance, pendant la vie, à des colonies pures de staphylocoque doré.

V. — Infections secondaires dans la variole.

Nous ne pouvons que répéter, à propos de la variole, ce que nous venons de dire de la scarlatine. C'est presque toujours le streptocoque qui, pénétrant par les muqueuses et par la voie sanguine, détermine la pyohémie et la septicémie. Il est rare en dehors des cas mortels (Hlava). Le Dantec a décelé 11 fois le streptocoque par la culture. Deux fois il put déceler sa présence sur le vivant par ponction du foie. Dans ces cas, toujours d'une grande gravité, l'état antérieur marque la septicémie.

C'est ainsi que, chez une femme enceinte de 7 mois, entrée dans mon service avec une éruption de variole confluente, à la période de suppuration, la mort survint quelques heures après l'accouchement.

Dans les organes de la mère aussi bien que dans ceux du fœtus on décela la présence du streptocoque en culture pure.

Quant au staphylocoque, né dans le pus des pustules, il se contente de produire des suppurations cutanées et des phlegmons.

Les infections secondaires localisées peuvent se porter :

1° Sur les séreuses (pseudo-rhumatisme, arthrite suppurée à streptocoque (Lyonnet).

2° Vers les viscères (endocardite, aortite, myocardite, phlegmatia alba dolens (Long, Balzer), bronchopneumonie relevée dans la moitié des autopsies).

3° Vers les os, Neve a signalé l'ostéomyélite suppurée.

4° Vers la peau, avec formation d'éruption phlycténoïde ou purpura.

Nous avons pu observer à la clinique un enfant âgé de 5 ans, entré à la phase de desquamation d'une variole bénigne ; puis il est pris de céphalée, d'abattement, et bientôt apparaissent des taches de purpura, des hémorrhagies multiples, et l'enfant succombe 4 jours après son entrée ; à l'autopsie nous trouvons les lésions infectieuses habituelles, et M. Haushalter établit dans les tissus la présence de colonies de streptocoques.

VI. — Infections secondaires dans le choléra.

Le choléra peut être accompagné ou suivi d'une série d'infections dont l'étude bactériologique reste encore à faire.

Roger a étudié, dans un mémoire consacré à un cas de septicémie consécutive au choléra, un bacille pathogène qu'il a isolé du foie et du liquide céphalo-rachidien. Ce bacille secrétait des substances solubles très actives ; il l'a désigné sous le nom de bacillus septicus putidus.

Le malade, après guérison des accidents cholériques, présenta des signes de méningisme avec délire, agitation, grimaces, raideur de la nuque, constipation, succédant à la diarrhée, et de l'hypothermie persistante.

La mort survint au quatrième jour.

A l'autopsie, on ne trouva aucune altération des méninges ni des viscères.

VII. — Infection secondaire dans la coqueluche.

La coqueluche peut s'associer à la rougeole, à la scarlatine, à la diphtérie. Sur 431 coquelucheux hospitalisés, H. Roger a observé 78 fois la rougeole, 24 fois la diphtérie.

La bronchopneumonie est 9 fois sur 10 la cause de la mort dans la coqueluche. Elle peut devenir le point de départ d'une septicémie comme chez les trois enfants observés par Haushalter, qui trouva dans leur sang le staphylocoque doré. Dans ces 3 cas, l'infection se manifesta surtout par des accidents généraux avec fièvre à grandes oscillations.

Dans certains cas de bronchopneumonie on retrouve le streptocoque ou le pneumocoque.

On a signalé également la péricardite aiguë (Racchi) et la néphrite aiguë (Mettenheimer) à la suite de la coqueluche.

VIII. — Infection dans la varicelle.

Dans la varicelle on a signalé, sans recherches bactériologiques à l'appui, des cas de gangrène, d'éruption à forme hémorrhagique, de pleurésie (Semtschenko), de polyarthrite simple ou purulente (Bakai, Perret), de pneumonie avec abcès (Rille), de néphrite, toutes complications qui peuvent s'expliquer par des infections secondaires.

Hulot a signalé chez un enfant de 27 mois un cas de varicelle avec infection secondaire staphylococcique, se traduisant par des abcès dermiques et sous-dermiques multiples, des foyers de bronchopneumonie et une pleurésie purulente Le staphylocoque blanc existait dans le sang et dans les viscères.

Roger rapporte un cas de mort par pyohémie staphylococcique, avec péricardite purulente, phlébite suppurée de la veine saphène interne, albuminurie. Il a observé également un deuxième cas avec septicémie à streptocoques, dans lequel la mort survint avec des phénomènes éclamptiques ; la température s'éleva à 42°5.

Il a vu également un cas compliqué de purpura, avec otite double, et granulie tuberculeuse.

On a signalé aussi des néphrites (Henoch, Cassel), mais sans recherches bactériologiques.

IX. — Infections secondaires dans la rougeole.

Si les infections secondaires semblent avoir souvent pour point de départ, dans la scarlatine, les lésions amygdaliennes, par contre, dans la rougeole, la généralisation paraît naître plus souvent d'une bronchopneumonie. L'encombrement hospitalier favorise ces bronchopneumonies (Grancher). Elles peuvent être déterminées par le pneumocoque (Queissner, 6 cas sur 6) (Neumann, 8 fois sur 9), par le streptocoque (Morel, Mosny, Garnieri, Tobeitz), ou bien par leur association avec le staphylocoque doré ou le pneumobacille de Friedländer (Mosny).

Du poumon l'infection peut s'étendre à la plèvre, d'où les pleurésies suppurées (Roger), au péricarde (Roger) ou même donner lieu à une *infection générale* du type pyohémique. Pradel indique dans sa thèse l'observation suivante :

Un enfant de 5 ans, atteint de rougeole, est pris, au 10e jour, de bronchopneumonie; trois jours plus tard, douleurs dans les articulations ; l'état général devient très grave ; puis, dans l'espace de 9 jours, on assiste successivement à l'évolution d'une pleurésie purulente, d'arthrites suppurées du coude droit, du coude gauche, de nombreuses collections suppurées du tissu cellulaire sous-cutanées, d'adénites. L'enfant guérit.

Dans le pus on trouva des streptocoques et des staphylocoques, les premiers très prédominants ; on constata en outre, dans le pus de la pleurésie, des pneumocoques.

Roger a publié l'observation d'un malade atteint de rougeole, qui, à la fin de l'évolution rubéolique, fut pris d'une entérite aiguë avec douleurs très intenses dans l'hypochondre droit, puis bientôt d'une hépatite aiguë, le foie débordant les fausses côtes, puis, successivement, d'une périhépatite sous-diaphragmatique, d'une diaphragmatite, d'une pleurésie putride consécutive, à début rapide, mais très torpide, puis d'une gangrène pulmonaire avec pneumothorax.

La thoracentèse donna lieu à l'issue d'un pus fétide, avec emphysème sous-cutané.

A l'autopsie, on trouva de l'hépatite diffuse à prédominance interstitielle pericapillaire. Dans le pus existait un coli-bacille très virulent associé à des saprophytes.

En même temps que les bronchopneumonies rapidement mortelles, dues à des streptocoques extrêmement virulents, on observe souvent des érythèmes infectieux secondaires. Ils surviennent du

deuxième au seizième jour après l'éruption morbilleuse et presque toujours après des lésions buccales ou des lésions pharyngées. Ils sont sous la dépendance du streptocoque et revêtent le type polymorphe. Ces érythèmes peuvent aussi se présenter sans broncho-pneumonie, imprimant à la maladie le cachet d'une septicémie générale analogue à celle que nous avons indiquée dans la fièvre typhoïde.

Comme infections locales secondaires, signalons encore la stomatite à staphylocoques (Sevestre), la diphtérie (Renault), les gangrènes buccales et génitales, et enfin les otites, qui, d'après les recherches de Bezold, seraient dues, en proportion égale, au streptocoque et au staphylocoque blanc ou doré.

X. — Infections secondaires dans le typhus.

D'une façon générale, les infections secondaires sont assez fréquentes dans le typhus, de même, du reste, que dans toute maladie grave.

Infections secondaires locales.

Dans certains cas, il s'agit d'infections locales par pullulation dans un organe voisin des espèces microbiennes, hôtes normaux des cavités comme la bouche ou les fosses nasales, mais devenues virulentes sous l'influence de la maladie première ; telles sont :

Les *otites moyennes suppurées*, dont nous avons observé un cas[1], complication tardive survenue après guérison de l'évolution typhique, le quinzième jour après la disparition de l'éruption et coïncidant avec une poussée thermique.

La *broncho-pneumonie*, que nous avons constatée trois fois.

La *parotidite suppurée*, complication plus intéressante d'un typhus exanthématique à forme ataxo-adynamique, compliquée de collapsus cardiaque, que nous avons vue se manifester au douzième jour de la maladie par une énorme tuméfaction de la parotide gauche, qui persista jusqu'à la mort, survenue le vingtième jour, au milieu de troubles nerveux et circulatoires.

Signalons encore les laryngites, l'érysipèle, les thromboses veineuses et artérielles, les gangrènes.

[1] Spillmann ; *Contribution à l'étude du typhus exanthématique. Revue de Médecine*, août 1896.

Infections secondaires généralisées.

La parotidite suppurée ascendante signalée précédemment, d'origine buccale, à staphylocoques dorés, ainsi que le démontrèrent les cultures, devint infectante et fut l'origine d'une staphylococcie généralisée, puisque l'ensemencement de la pulpe splénique, pratiqué une demi-heure après la mort, permit d'y constater la présence du staphylocoque, alors que, la veille du jour où fut observée la tuméfaction parotidienne, l'ensemencement avec du sang et du suc splénique, retiré par ponction, était resté stérile.

Dans une autre observation, six jours après le début de l'otite suppurée dont j'ai déjà parlé, alors que l'évolution typhique pouvait être considérée comme terminée depuis une vingtaine de jours, une nouvelle élévation de température à 40° attira l'attention sur la formation d'une *périarthrite suppurée* ; malgré l'ouverture de la collection purulente, la fièvre persista, et huit jours plus tard mon collègue, M. le professeur Gross, dut intervenir et constata que la collection était restée périarticulaire. A partir de ce moment, le malade s'affaiblit de plus en plus en faisant des suppurations multiples. jusqu'au moment où il succomba dans le marasme, le 14 avril, A l'autopsie, l'ensemencement bactériologique permit de déceler dans le foie l'existence de colonies de staphylocoques.

Ces infections secondaires ont pu être favorisées chez nos malades par leur séjour dans un baraquement non désinfecté, et qui avait servi d'asile à des varioleux atteints de complications graves.

XI. — Infections secondaires dans les oreillons.

M. Etienne cite dans sa thèse un cas d'oreillons, avec orchite, compliqué d'une septicémie streptococcique, avec méningite cérébrale, phlébite et arthrite suppurée. Il est probable que bien des complications signalées dans le cours de l'infection ourlienne relèvent aussi d'infections secondaires dont l'étude bactériologique reste encore à faire.

XII. — Infections secondaires dans la grippe.

Jusqu'ici l'accord ne semble pas fait sur la nature de l'élément bactérien de la grippe. Il paraît cependant probable que c'est le bacille décrit par Pfeiffer qui est l'organisme spécifique de l'Influenza.

Les infections secondaires peuvent se présenter dans la grippe sous deux formes cliniques : 1° la forme générale, septicémique ou pyohémique ; 2° les formes avec localisation.

1° *La forme septicémique*, passant souvent inaperçue et mise seulement en évidence par des recherches bactériologiques, comme dans les cas de Burlureaux et d'Etienne. La forme pyohémique, dont Verneuil a rapporté une observation, avec orchite, polyarthrite suppurée et suppuration diffuse du bras.

2° La *forme localisée*, comprenant avant tout la bronchopneumonie, avec ses différents types, venant tantôt se greffer sur le terrain préparé par la grippe, survenant tantôt d'emblée comme manifestation primitive de la grippe. Ces bronchopneumonies à petits foyers disséminés, isolés, présentent une physionomie clinique spéciale. Il n'y a pas de frisson initial, le point de côté est minime ; il y a rarement la crépitation fine de la pneumonie et plutôt des râles sous-crépitants ; les crachats ressemblent à ceux de la bronchite.

Ces bronchopneumonies subissent des poussées qui se développent à la suite de fluxions successives ; elles se reproduisent avec une persistance désespérante.

A côté des lésions locales, il faut tenir compte de l'infection générale peu en rapport avec la détermination pneumonique. Le pouls est mou, sans résistance. Les malades sont plongés dans une véritable asthénie, avec délire et prostration, comme dans les fièvres graves. Souvent ces pneumonies passent à la suppuration et peuvent se compliquer de gangrène, d'albuminurie, de méningite, d'endocardite.

Enfin, elles peuvent préparer le terrain à la tuberculose survenue comme infection consécutive.

Ces bronchopneumonies sont dues le plus souvent au pneumocoque ou au streptocoque. Ces éléments pathogènes peuvent aussi atteindre la plèvre, provoquer des otites suppurées avec extension aux méninges (Teissier), des arthrites (Poncet, Leyden, Eichhorst, Bourdy), des ovarites suppurées (Spanton), de l'ostéo-périostite, des phlébites (Burlureaux, Burghard, Bourcy, Ferran, Cézilly, Chaudet, Antoni), des artérites, etc.

Nous avons observé l'an dernier, à la clinique, le cas d'une femme âgée de 48 ans, atteinte de grippe six semaines auparavant et qui fut prise subitement de quelques fourmillements dans les mains. Elle entra au service avec une cyanose très marquée des mains, des pieds, du nez, de la dyspnée, de l'œdème des membres inférieurs, de l'albuminurie, une température oscillant entre 38° et 39°,5,

un pouls filiforme. Les phénomènes généraux continuèrent à s'aggraver. Le nez, les doigts des mains, les orteils, se sphacélèrent et la malade succomba dans l'adynamie.

A l'autopsie, on trouva de l'endartérite généralisée, de l'endartériolite oblitérante, de l'endophlébite des petits troncs veineux, de l'endovascularite.

Enfin, les cultures faites avec la pulpe splénique et le tissu du rein donnèrent naissance à des cultures pures de streptocoques.

J'ai en ce moment dans mon service un jeune homme de 20 ans, qui, quinze jours après une grippe, fut pris d'une infection avec staphylococchémie accompagnée de pleuro-pneumonie et de péricardite séreuse qui nécessita une paracentèse qui donna issue à 500 gram. de liquide.

Verneuil, Jeannel, Poncet, Demons, Bernett, etc., ont insisté sur les rapports des infections secondaires grippales, sur les traumatismes accidentels ou chirurgicaux.

Sous l'influence de la grippe, ils ont vu apparaître des accidents pyo-septicémiques.

XIII. — Infections secondaires dans la blennorrhagie.

La blennorrhagie peut être considérée aujourd'hui comme une infection capable de se généraliser et d'ouvrir la porte à d'autres infections.

Bumm attribue à des infections mixtes la cystite, la bartholinite suppurée, la salpingite, les périmétrites et les paramétrites ; ce ne sont là, en tous cas, que des lésions par extension du foyer primitif.

Quant aux arthrites suppurées ou non, les unes semblent provoquées par le gonocoque de Neisser, d'autres, par l'intervention du staphylocoque (Benecke).

Nous avons observé, il y a trois ans, à la clinique, un cas d'arthrite à staphylocoques, non suppurée, chez un blennorrhagien.

Chez une jeune fille observée par MM. Jullien et Sibut, une blennorrhagie vaginale se compliqua de synovite articulaire, de tendinosynovite, d'hygroma, de myosite, de néphrite. Brusquement, la température monta à 40°. On vit survenir des accidents méningés. La malade guérit. Une éruption de taches rosées lenticulaires avait annoncé le début des accidents. L'examen du sang ne permit pas de reconnaître le gonocoque vu antérieurement dans l'urèthre, mais on y découvrit un coccus excessivement petit, indéfiniment cultivable sur ascite.

Il serait fort intéressant de pouvoir déterminer cliniquement les cas dans lesquels l'arthropathie est due exclusivement au gonocoque ou à l'intervention d'un élément pyogène vulgaire.

Mais rien, jusqu'à présent, ne permet de faire cette distinction.

D'après la discussion qui a eu lieu à la Société d'Urologie, au mois d'octobre dernier, la blennorrhagie semblerait ouvrir les voies à des infections consécutives. Autant les uréthrites non gonococciques sont fréquentes après une blennorrhagie, autant elles seraient rares avant celle-ci. Ainsi, sur quatre cas observés par M. Janet, l'un était dû à l'extension, dans l'urèthre, d'une balano-posthite infectieuse ; un autre, au bacille fourmi, et les deux autres à un même élément, le bacille diplococcique. Au cours de la discussion, on n'a rapporté aucun cas d'infection associée réelle, sauf peut-être un cas d'association locale, observé dans la trompe et déterminé par le gonocoque uni à un saprophyte.

En dehors des cas d'endocardite gonococcique, on a signalé des cas d'endocardite par streptocoques (Weichsselbaum).

Dans les cas de Leyden et de His, il s'est agi également d'une pyosepticémie vulgaire intercurrente.

P. Fürbringer a cité un cas de blennorrhagie aiguë au cours de laquelle survinrent des symptômes de méningite cérébr-ospinale aiguë.

Une ponction lombaire donna issue à 25 centim. cubes d'un exsudat purulent qui contenait des leucocytes et des micro-organismes qui ressemblaient, au premier abord, aux gonocoques trouvés dans l'urèthre. Le malade succomba au bout de 4 jours.

On trouva, à l'autopsie, une caverne tuberculeuse dans le poumon et une méningite cérébro-spinale suppurée.

Les micro-organismes trouvés dans l'exsudat méningé étaient constitués par le méningococcus intracellularis de Weichsselbaum (pneumocoque ?).

Signalons aussi des cas de phlébite (Martel, Le Roy).

Nous pourrions aussi discuter les associations de la blennorrhagie avec la fièvre typhoïde, avec les fièvres éruptives (Barthélemy), la simultanéité de la blennorrhagie avec la tuberculose, la syphilis, l'influenza, le chancre simple, l'herpès, les gommes intra-uréthrales, la tuberculose uréthrale. Nous avons déjà fait remarquer dans la préface de ce travail que ces questions ressortissaient surtout du domaine plus spécial de la syphiligraphie et de la dermatologie, et que nous n'avions pas à nous en occuper ici.

XIV. — Infections secondaires dans la lèpre.

L'association de la lèpre et de la tuberculose avait frappé, depuis tongtemps, les cliniciens. Quelques observateurs Danielssen, Boeck, avaient même voulu identifier les lésions lépreuses et tuberculeuses.

Philippson, Rake, Auché et Carrière ont publié des observations dans lesquelles on voit des lésions tuberculeuses, habituellement viscérales (poumons, intestins), coexister avec des lésions lépreuses de la peau, des ganglions, des nerfs, etc. Mais, dans aucun cas, ces auteurs n'ont montré l'intervention du bacille tuberculeux dans le léprôme.

Aussi, nous rangeons-nous volontiers à l'avis de Barthélemy, pour qui la lèpre prépare le terrain à la tuberculose, mais sans rapport direct avec cette infection.

XV. — Association d'éléments microbiens non spécifiques.

Nous réunissons, sous ce titre, quelques observations éparses dans lesquelles on a constaté la présence d'éléments microbiens non spécifiques. En effet, si le bacille d'Eberth est toujours spécifique de la fièvre typhoïde, si le bacille de Koch est spécifique de la tuberculose, et le bacille de Nicolaïer du Tétanos, d'autres éléments microbiens peuvent, dans certains cas, se manifester cliniquement par une lésion qui leur est propre (la pneumonie pour le pneumocoque, l'érisypèle pour le streptocoque), mais aussi donner lieu aux manifestations les plus banales (arthrite suppurée, angine, bronchite, otite, septicémie, pyohémie). Enfin, d'autres microbes, tel par exemple le staphylocoque, peuvent produire les accidents les plus variés sans qu'il y en ait aucun, actuellement du moins, qui puisse être considéré comme caractéristique.

L'association des deux dernières catégories d'éléments microbiens que nous venons de signaler, peut donner lieu à des infections associées qui, jusqu'à présent, ne présentent, au point de vue clinique, aucun caractère spécial. Telle est, par exemple, l'association du pneumocoque et du staphylocoque dans l'observation de MM. Rendu et Chaillou, l'association du streptocoque et du coli-bacille dans l'observation de MM. Sevestre et Gastou.

CHAPITRE III

SYNTHÈSE CLINIQUE DES ASSOCIATIONS MICROBIENNES

Au point de vue clinique, on peut diviser les infections par associations microbiennes en deux classes :

A. Forme septicémique.

B. Forme pyohémique.

La forme septicémique peut présenter plusieurs types cliniques :

1° Un type pur, d'infection générale, sans localisation apparente ;

2° Un type à localisation vasculaire (endocardite, endartérite, thrombose) ;

3° Un type hémorrhagique ;

4° Un type érythémateux.

Ces différents types ne sont que des variétés cliniques d'une infection générale, qui se manifeste avec une certaine prédilection sur un appareil déterminé.

A. — Forme septicémique.

1° *Type septicémique pur, d'infection générale, sans localisation apparente*.— Ce type diffère de celui que l'on observe dans les pyosepticémies primitives : son début se confond avec la maladie primitive qui le masque dans bien des cas, pour un observateur qui n'aurait pas été prévenu.

Nous citerons, comme exemple, son apparition dons le cours d'une tuberculose pulmonaire ou d'une infection typhoïdique.

L'attention peut être attirée toutefois, dans ce dernier cas surtout, par une élévation nouvelle de température, ainsi que le montrent les courbes que nous avons reproduites. Cliniquement, l'infection générale se traduit, quand elle est confirmée, par l'aggravation de l'état général, avec prostration, adynamie profonde ; le visage est pâle,

terreux, cyanosé, parfois bouffi ; la peau est sèche, couverte, par moments, d'une sueur froide ; les yeux sont enfoncés dans l'orbite, cerclés ; l'expression indique l'angoisse.

Le malade présente généralement de l'hyperthermie. L'ascension peut être continue, sans rémission, et atteint environ 40°.

Le frisson est fréquent et peut se répéter à plusieurs reprises.

La marche de la température peut présenter différents types que l'on a décrits, sous le nom de type à grandes oscillations, type intermittent, type paroxystique et enfin type continu.

La respiration est accélérée, superficielle ; le pouls est à 100, 150 ; quelquefois, dès le début, on constate des intermittences ; d'autres fois, le pouls est bigéminé, dicrote ; parfois il devient incomptable, filiforme.

Les contractions cardiaques traduisent les mêmes irrégularités ; les bruits du cœur sont sourds, éloignés, et les accidents cardiaques occupent parfois le premier plan.

Les phénomènes gastro-intestinaux sont plus ou moins accusés. L'appétit est diminué ou nul ; il peut y avoir des vomissements, de la diarrhée fétide ou de la constipation.

La rate est presque toujours grosse ; le foie déborde les fausses côtes ; il peut même exister une teinte subictérique.

Les urines sont rares, foncées, souvent albumineuses.

Quant au système nerveux, il traduit sa souffrance par des alternatives d'adynamie et d'excitation légère et même par des douleurs polynévritiques plus ou moins accusées.

Ces phénomènes s'accentuent rapidement ; la consomption marche à grands pas, et le plus souvent le malade succombe dans le marasme.

2° *Type à localisation vasculaire*. — Ce type ne se distingue du précédent que par l'adjonction des symptômes provoqués par la myocardite, l'endocardite et l'aortite.

Les lésions peuvent aussi porter sur les vaisseaux périphériques ; elles donnent lieu alors tantôt à l'artérite, tantôt à des troubles circulatoires qui peuvent aller jusqu'à la gangrène, ou à la phlegmatia alba dolens avec les œdèmes qui l'accompagnent.

3° *Type hémorrhagique*, caractérisé par l'apparition du syndrome purpura : pétéchies, ecchymoses, suffusions sanguines, hémorrhagies viscérales.

4° *Type érythémateux* avec érythème rubéoliforme, scarlatiniforme, polymorphe, présentant parfois, dans la fièvre typhoïde, des caractères particuliers sur lesquels nous avons insisté.

B. — Forme pyohémique.

Nous retrouvons ici les suppurations multiples bien connues de la peau, des articulations, des os (ostéo-myélite), des séreuses, des viscères, etc.

En résumé, toute maladie fondamentale peut être troublée par l'apparition d'un des types cliniques précédemment décrits, types que peuvent engendrer indistinctement le streptocoque, le staphylocoque, le pneumocoque, peut-être le bacille pyocyanique, le coli bacille ou le pneumo-bacille de Friedlaender, certains organismes des putréfactions, les proteus, le bacillus Zopfii par exemple. Tous ces éléments microbiens interviennent ici en tant qu'agents vulgaires d'infection, en dépouillant la spécificité qui les caractérise dans des cas déterminés (érisypèle pour le streptocoque, pneumonie franche pour le pneumocoque) en favorisant la vitalité et la virulence de l'agent de l'infection fondamentale. Ainsi les seuls produits solubles du micrococcus prodigiosus peuvent agir dans ce sens.

Vouloir décrire, dans l'état actuel de nos connaissances, des types cliniques spéciaux, bien déterminés, en se basant exclusivement sur l'agent pathogène (pneumococcie, streptococcie, staphylococcie, colibacillose), c'est aller au delà de l'observation clinique.

CHAPITRE IV

TRAITEMENT

Nous n'avons pas à parler ici du traitement symptomatique des accidents provoqués par les associations microbiennes. C'est celui des infections graves.

Les effets obtenus dans la diphtérie par la sérothérapie font entrevoir le moment où d'autres éléments pathogènes, agents des infections secondaires, pourront aussi être combattus suivant la même méthode, et, dans d'autres cas, par des méthodes de sérothérapie combinée.

Mais le devoir de l'hygiéniste et du médecin est surtout de prévenir le développement des infections secondaires.

Nous avons signalé dans le cours de ce travail l'épidémie de fièvre typhoïde de Cracovie ; dans cette épidémie, sur 9 malades placés dans des salles de chirurgie infectées, 5 succombèrent à des infections purulentes secondaires ; après la désinfection complète de ces salles, sur 17 nouveaux malades, il n'y eut aucun cas de suppuration secondaire.

De même, dans la petite épidémie de typhus exanthématique observée à Nancy en 1893-1894, nous avons signalé une mortalité énorme de 50 % ; les infections secondaires qui entraînèrent la mort de nos malades furent évidemment favorisées par leur séjour dans un baraquement qui, non désinfecté, avait servi d'asile à des varioleux atteints de complications graves.

Grancher a insisté sur le danger de l'accumulation des enfants atteints de rougeole et sur le danger de la contagion de la bronchopneumonie.

A propos de la coqueluche, nous avons signalé le cas de trois enfants qui, voyageant dans une voiture de saltimbanques, furent tous trois atteints de bronchopneumonie et d'infection généralisée à staphylocoque doré.

Dans un autre ordre d'idées, Hutinel a montré le rôle joué par les fissures labiales et les érosions buccales comme porte d'entrée des infections secondaires à streptocoques et à staphylocoques.

Les complications gangréneuses, le noma, les angines gangréneuses, les accidents gangréneux de la fièvre typhoïde deviennent de plus en plus rares. Cette amélioration est due en grande partie à l'application des règles de l'antisepsie.

En somme, grâce à l'isolement des malades atteints d'infections aiguës et à l'application d'une hygiène rigoureuse, on peut entrevoir la disparition progressive des infections secondaires, soit locales soit générales, qui ont une influence si funeste sur la marche des maladies infectieuses.

BIBLIOGRAPHIE

Travaux d'ensemble

BABES et CORNIL, Les associations bactériennes dans les maladies. *Verhandl. des X internat. med. Congresses* zu Berlin, tom. II, chap. III, pag. 12-20, 1891.

L. BRIEGER, Beitrag zur Lehre der Mischinfektion. *Zeitschr. f. klin. med.*, 11. Bd. S. 263, 1886.

BOUCHARD, Les microbes pathogènes. Paris, 1892, pag. 65, ff.

CANON, Zur Aetiologie der Sepsis, Pyamie, und Ostéomyelitis auf Grund bakteriologischer Untersuchungen des Blutes. *Deutsche Zeitschrift f. Chirurg.*, XXXVII, fasc. 5 et 6.

Id., Bakteriologische Blutuntersuch. bei Sepsis. *Deutsche Wochenschr.*, 1893. n° 43.

A. CANTANI, Versuch einer Bakteriotherapie. *Centralbl. f. med. Wissench.*, S. 513, 1885.

CHARRIN, Infections mixtes, in *Traité de Méd. de Charcot et Bouchard*, vol. I, pag. 157.

DUNIN, Ueber Mischinfection. Vortr. am 6. Kongr. poln. Naturf. und Aerzte in Krakau. *Centralbl. f. Bakt.*, 11. Bd. S. 25, 1892.

ETIENNE, Les Pyosepticémies médicales. Thèse, Nancy, Baillière, 1893.

E. VON FREUDENREICH, De l'antagonisme des bactéries. *Ann. de l'Institut Pasteur*, pag. 200, 1888.

MAX GRUBER et J. BERNHEIM, Mischinfection. Ergebnisse der allgemeinen Pathologie. Wiesbaden, 1897.

HÉRICOURT, Les associations microbiennes. *Revue de méd.*, pag. 995, 1887.

KARLINSKY, Statisticher Beitrag zur. Kenntnis der Eiterungserreger bei Menschen und Thieren. *Centralbl. f. Bakt.*, 1890, vol. VII, n° 4.

E. KLEIN, On concurrent inoculation of différent infections in the same animal body. *Ann. report local Gov. Board.* London, 1889-90, pag. 215.

G. KLEMPERER, Die Beziehung verschiedener Bakteriengifte zur Immunisierung und Heilung. *Zeitschr. f. klin. Med.*, pag. 835, 1891.

M. MÜHLMANN, Zur Mischinfektionsfrage. *Centralbl. f. Bakt.*, 15. Bd. S. 886, 1894.

B. NAUNYN, Ueber primaeren und secundaeren Infekt, etc. *Mitteil. aus der med. Klinik zu Koenigsber*, pag. 1. Leipzig, 1888.

M. NENCKI, Ueber Mischkulturen. *Centralbl. f. Bakt.*, 11. Bd. pag. 225, 1892.

J. PETRUSCHKY, Untersuchungen ueber Infektion mit pyogenen Kokken. *Zeitschr. f. Hyg.*, 1894, vol. XVII.

Roger, Etudes cliniques sur quelques maladies infectieuses. *Revue de Méd.*, 1897, pag. 557.

E. Roth, Ueber Mischinfectionen. *Deutsche med., Woch.*, pag. 913, 1886.

G. Roger, Associations microbiennes. *La Semaine méd.*, pag. 234, 1895.

G. Royer, Quelques effets des associations microbiennes. *Compt. rend. hebdom. de la Soc. de Biol.*, pag. 35, 1889.

G. Sittmann, Bakterioskopische Blutuntersuchungen. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1894, vol. LIII, fasc. 3 et 4.

S. Stern et A. Hirschler, Beitrag zur Lehre der Mischinfektion. *Wien. med. Presse*, pag. 1026, 1888.

S. Trombetta, Die Mischinfektionen bei den akuten Eiterungen. *Centralbl. f. Bakt.*, etc., vol. XII, pag. 121, 1892.

Tuberculose.

Aucké, Pleurésie purulente à streptocoques développée au cours d'une tuberculose pulmonaire. Tumeur blanche expérim. sans traumatisme articul. antér. *Congr. de Méd. int. de Bordeaux*, 1895.

V. Babès, Recherches sur les associations bactériennes du bacille de la tuberculose. *Progrès méd. roumain*, n° 36, 1888.

V. Rabès, Sektionsfaelle von Kindertuberkulose. I. Kongr. z. Stud. der Tuberculose zu Paris, 1888. *Deutsche med. Wochenschr.*, S. 631, 1889.

V. Babès, Sur les associations bactériennes de la tuberculose. II *Congrès pour l'étude de la tuberculose.* Paris, 1891.

V. Babès, Sur les associations microbiennes des bacilles de la tuberculose avec des microbes hémorrhagiques. *La Roumaine med.*, pag. 193, 1893.

Babès et Cornil, Traité de Bactériologie.

Babès et Kalindéro, Infections consécutives à la tuberculose. *Roum. méd.*, 1893, pag. 178. V. notes.

V. Babès et N. Kalindéro, Lésions tuberculoses comme porte d'entrée de la fièvre typhoïde, etc. *La Roumaine méd.*, pag. 178, 1893.

P. Baumgarten, Ueber die Ubertragbarkeit der Tuberkulose, etc., *Centralbl. f. Méd.*, n° 2, 1884.

Ch. Baumler, Ueber eine besondere, durch Inspiration von Kaverneninhalt hervorgerufene Form akuter Broncho-Pneumonie bei Lungentuberkulose. *Deutsche med. Wochenschrift.* S. 1, 1893.

Biedert und Siegel, Cronische Lungenentzündung, Phtisie und miliare Tuberculose. *Virchow's Archiv.*, 1884, vol. XCVIII.

Blocq, Tuberculose compliquée de Pyohémie. *Société clinique*, 1885.

Bonhoff, Ueber die Wirkung von Streptokoken auf Tuberkelbacillenkulturen und deren Giftbildung. *Hyg. Rundschau* S. 145, 1896.

Charrin et Ducamp, Suppuration du poumon, Tuberculose et abcès pulmonaires à C. Bac. et streptocoques. Deux infections secondaires complication de l'infection primitive. *Rev. méd.*, 1893.

Colonna d'Istria, Influence de la grippe sur la tuberculose, Th., Paris, 1895.

G. Cornet, Ueber Mischinfection bei Lungentuberkulose. *Wien. med. Wochenschr.* S. 738. 1892. Nr. 19-20.

E. Czaplewski, Die Untersuchung des Auswurfs auf Tuberkelbacillen. Iena, 1891.

Dodéro, Rapports sur la tuberculose pulmonaire avec une fièvre typhoïde. Thèse, Lyon, 1894. An. Lucas-Championnière, 16156.

Dodwell, Thrombose veineuse chez les phtisiques. *Amer. Journ. of the med. Sc.*, juin 1893. — *Annales de Médecine*, 3 janvier 1894.

P. Duflocq et P. Ménétrier. Des déterminations pneumococciques pulmonaires sans pneumonie chez les phtisiques. *Arch. gén. de Méd.*, 1890.

Hermann Dürck, Tuberkulose. Ergebnisse der allgemeinen pathologie Wiesbaden, 1897.

Ehrhardt, De l'infection mixte dans la tuberculose pulmonaire. Thèse, Koenigsberg, 1897.

Henry L. Elsner, Infections secondaires dans la tuberculose pulmonaire. Analysé dans la *Revue internationale*, 1895, pag. 230.

P. Ehrlich, Beitraege zur Aetiologie und Histologie pleuritischer Exsudate. *Charité-Annalen, Z. Jahrg.* S. 202, 1882.

G. Etienne et Specker, Un cas rare de septicémie médicale; infection secondaire à une tuberculose. Syndrome hémorrhagique. *Rev. de Méd.*, 1895.

Ch. Evans, Ueber in Lungenkavernen vorkommende Mikroorganismen. *Wirchow's Arch.* Bd. CXV. S. 185, 1889.

A. Fraenkel und G. Troje, Ueber die pneumonische Form der akuten Lungentuberkulose. *Zeitschrift f. klin. med.*, S. 30. Bd. 24, 1894.

O. Falk, Ueber die exudativen Vorgange bei der Tuberkelbildung. *Wirchow's Arch.*, vol. CXXXIX, pag. 319.

Gaillard et Marchais, Purpura hémorrhagique mortel chez un phtisique. *Avancement des Sciences*, 1895.

Haushalter et Etienne, Trois cas de thrombose de la veine cave inférieure. *Gazette hebdomadaire*, 1896.

Hewelke, O., Badanie bakteryologiczne krwi mchotnikow. Przyczynek do kwestyi zakazéu mieszanych przy suchotach. *Pamietnik Towarzystwa lekarskiego warshawskiezo*, 1895, tom. XCI.

Huguenin, Ueber Sekundarinfektion bei Lungentuberkulose. *Corresp. Bl. f. Schweiz. Aerzte* S. 393, 1894.

Haushalter et de Langenhagen, Complications multiples dans un cas de phtisie. *Gazette hebdomadaire*, 1894.

M. Jakowski, Wkwestyi tzw. zakazéu miesza mych u suchotnikow. *Pamietnik Towarzastwy lekarskiego warshawskiego*, 1896, tom. XCII, Nr 1.

M. Jakowsky, Beitrag zur Frage über die sogen. Mischinfektionen der Phthisiker. *Centralbl. f. Bakt.* 14 Bd. S. 762; 1893.

Kalindero, Trois cas d'associations bactériennes (Tuberculose). *Ann. Sc. hebdomadaires*, 1894, 201.

Kissel, Deux cas de maladie de Weilhof avec tuberculose pulmonaire. *Méd. mod.*, 1894, pag. 374.

S. Kitasato. Gewinnung von Reinkulturen der Tuberkelbacillen und anderer pathogenen Bakterien aus Sputum. *Zeitschr. f. Hygiene*, 1892, vol. XI, fasc. 3.

R. Kock, Die Aetiologie der Tuberkulose. *Mitteil. aus den kaiserl. Gesundheitsamt*, Bd. II. S. 1, 1884.

Lespine, Sur une complication générale encore mal connue de nature infectieuse des lupus. *Congrès de la Tuberculose*, 1891.

Leloir, Action combinée du bacille de Koch et des agents de la suppuration dans l'évolution du lupus vulgaire. *Journal des maladies cutanées*, 1891.

M. Lemoine, De la nature de la pleurésie sérofibrineuse. *Semaine méd.*, n° 16, 1895.

Loison et Simonin, Coexistence d'une fièvre typhoïde et de la tuberculose pulmonaire, ou infection mixte typho-tuberculeuse. *Arch. méd. milit.* 1893, pag. 287.

Maragliano E., E. Klinische Form der Lungentuberkulose. *Berl. klin Wochenschr.*, 1892. n° 12.

Marfan, Phthisie pulmonaire (in *Traité de Méd.* Charcot, Bouchard, tom. IV, pag. 713. Paris, 1893).

A. Nannotti, Osservazione clinica et ricerche sperimentali intorno all influenza delle inflammazioni da streptococco nelle affezioni tubercolari. *Riforma med.*, S. 128. 1893.

Ménétrier et Thiroloix, Septicémie dans le cours d'une tuberculose pulmonaire. *Soc. anat.*, 1890.

N. Ortner, Die Lungentuberculose als Mischinfektion. *Beitrage zur klin. med. und Chirurg. Wienund.* Leipzig, 1893. W. Braunviller.

Orth, Ueber Kaesige Pneumonie. Festschr. der Assistenten Wirchows (G. Reimer). Berlin, 1891.

Pansini. Einige Faelle von geflügeltüberculose. *Deutsche med. Wochenschr.*, n° 35, pag. 694, 1894.

Parmentier, Arthrites purulentes à staphylocoques chez une diabétique atteinte de tuberculose pulmonaire, avec cavernes. *Arch. med.*, 1889.

A. Pasquale, Die streptokokken bei der tuberkulösen Infection. *X internat. Congr. in Rom. Ref. in Centralbl. f. Bakteriol. und Parasitenk.* Bd. XVI. Nr. 3. pag. 114, 1894.

V. Patella, Mikroskopische Untersuchungen bei Lungentuberculose. XI. Congress in Rom. *Centralb. f. Bakt.* 1894, vol. XVI, pag. 458.

Pawlowsky A. D. Sur la forme mixte de la tuberculose des articulations. *Ann. de l'Instit. Pasteur.* 1889, pag. 526.

J. Petruschky, Zur Behandlung fiebernder Phthisiker. *Charité-Ann.* S. 849. 1892 et S. 506. 1893.

J. Petruschky, Tuberkulose und Septikaemie. *Deutsche med. Wochenschr.*, pag. 317. 1893.

J. Petruschky, Ueber die fragliche Einwirkung des Tuberkulins auf streptokokkeninfektionen. *Zeitschr., f. Hygiène* etc. 19. Bd. pag. 450. 1895.

L. Philippson, Beitrag zur Frage von der Symbiose des Tuberkelbacillus und Leprabacillus. *Wirchows Arch.*, vol. CXXXII, pag. 529.

Prince Louis Ferdinand de Bavière. Beitrag zur Aetiologie und Pathologie der Pleuritis. *Deutsch. Arch. f. klin. med.*, vol. L., pag. 1.

L. Revilliod, Les rapports entre la tuberculose et la diphtérie. *Rev. de la tubercul.* 94. *Anal. Luc.-Champ.*, 16162. Voir également Variot, 16225.

Anj. da Rocha, Tuberculose intrathoracique hémorrhagique. Congrès portug. Tuber. 1895. *Semaine méd.*, 144.

ROGER, Action des éléments microbiens dans le ramollissement tuberculeux. *Traité de Médecine Charcot-Bouchard*. Vol. I, pag. 649.

ROGER, Rôle des microbes vulgaires dans le ramollissement du tubercule. *Traité med.*, I, 649-650.

SABRAZÈS et MANGOUR, Phlegmatia alba dolens à bacilles de Koch. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 1er avril 1894.

SACAGE, Un cas de pleurésie séreuse tuberculeuse et streptococcique. *Rev. med.*, 1893.

I. A. SCHABAD, Mirschinfection bei Lungentuberkulose *(Zetschrift f. klin. medicin*, vol. XXXIII, 1897).

C. SPENGLER, Ueber Lungentuberkulose und bei ihr vorkommende Mischinfektionen. *Zeitschr. f. Hyg.*, vol. XVIII, pag. 343. 1894.

J. STRAUSS, La tuberculose et son bacille. Paris, 1895. Edit. Rueff, pag.683-703.

J. STRAUSS, Tuberculose et infections secondaires. *Sem. méd.*, 1894, n° 32.

A. STRUMPELL, Ueber das Fieber bei Lungentuberkulose etc. *Münch. med. Wochenschr.*, pag. 905. 1892.

TCHOUTCHKINE, Sept observations d'infections mixtes. *Med. Obozr.* XVI. 5. (en russe).

TEISSIER, Des lésions de l'endocarde chez les tuberculeux. Thèse de Paris, 1894.

THIBIERGE, Méningite cérébro-spinale à pneumocoques chez une femme atteinte de tuberculose pulmonaire. *Mercredi med.*, 23 mars 1892.

WIDAL et THÉRÈSE, Purpura et érythème à streptocoques chez un tuberculeux. *Sem. med.*, 1894, pag. 78.

K. THUE, Pyaemische Mischinfektion bei Phthisis. Mitteil. von path. *Anat. zü Christiania*. 1889.

DE TOMA, Alcune ricerche sperimentale sull bacillo della tuborculosi. *Ann. universali di med. et Chir.*, pag. 1. 1886.

DE TOINA, De l'antagonisme entre le bact. termo et le bact. tubercul. à propos de bactériothérapie. Etudes sur la tubercul. pulm. sous la direction de M. le Professeur Verneuil. Paris, 1888.

N. TSCHISTOWITSCH, Tuberkulose, nach aussen durchgebrochene Kaverne. *Berlin. klin. Wochenschr.*, pag. 476, n°s 20-21, 1892.

M. VOELSCH, Beitrag zur Frage nach der Tenacitaet der Tuberkelbacillen. *Zieglers Beitr. zur path. anat.* etc., tom. II, pag. 237, 1888.

WAIBEL, Lungentuberkulose durch Gesichtserysipel geheilt. *Munch. med. Wochenschr.*, pag. 841, 1886.

VON WUNSCHHEIM, Die Lungentuberkulose als Mischinfektion. *Prag. med. Wochenschr.*, pag. 167, 1895.

Fièvre typhoïde

F. ACCORIMBONI, Sull'eziologia di alcune complicazione del tifo. *Riforma med.*, n° 46, 1892.

E. AGRÒ, Di rapporti patogeni fra il bacillo del tifo ed il bac. coli. *Ann. dell' Instituto d'igiene di Roma*, pag. 477, 1893.

G. ALESSI, Uber Faulnisgase als prädisponierende Ursache zur Typhusinfektion. *Centralblatt f. Bakt.* 15 Bd. S. 228. 1894.

B. Anton und G. Futterer, Untersuchungen über Typhus abd. *Munch. med. Wochenschrift*, S. 315. 1888.

M. J. Arustamoff, Zur Frage der Entstehung der typhoesen Pneumonie. *Centralblatt f. Bakt.* 6 Bd. S. 119, 1889.

Arribat, Fièvre typhoïde et tuberculose. Thèse de Montpellier.

Besson, Recherches bactériologiques dans la fièvre typhoïde. *Revue de Médecine*, 1897, pag. 405.

A. Bernheim, Ueber den Befund von Bact. coli comm. in einem Panaritium bei Typhus abd. *Centralb. f. klin. med.*, S. 273. 1893.

L. Brieger und P. Ehrlich, Ueber das Auftreten des malignen Oedems bei Typh. abd. *Berlin. klin. Wochenschr.*, S. 661, 1882.

Bruneau, De la nature des complications broncho-pulmonaires dans la fièvre typhoïde. Thèse de Paris, 1893.

Burci, Osservazioni cliniche et ricerche sperimentali sulle suppurazioni da bacillo tifico. *Arch. ital. di clin. med.*, 1893.

Chantemesse et Vidal, Etude expérimentale sur l'exaltation etc. de l'infection typhique. *Ann. de l'Instit. Pasteur*, pag. 755, 1892.

Chauffard et Rendu, Des infections pyogéniques exogènes au cours de la fièvre typhoïde. Société médicale des Hôpitaux, 1894.

Dieulafoy, Deux cas d'angine de la fièvre typhoïde. Infection secondaire à streptocoques et à staphylocoques blancs. *Gaz. des Hôpitaux*, pag. 830, 1892.

Dunin, Ueber die Ursache einiger Entzundungen und Venenthrombosen im Verlaufe des Abdominaltyphus. *Deut. Arch. f. klin. med.*, 39 Bd. S. 369. 1886.

Eberth, Der Typhusbacillus und die intestinale Infektion. *Volkmanns Sammlung klin. Vortraege. Nr.* 226. 1883.

A. Ebermaier, Ueber Knochenerkrankungen bei Abdominaltyphus. *Deut. Arch. f. klin. med.*, 44, Bd. S. 140, 1889.

Th. Escherich und R. Fischl, Ein Fall von Typhus abd. mit seltenen Komplikationen. *Münch. med. Wochenschrift*. S. 21. 1888.

Eisendrath, Erysipèle de la face compliquant la fièvre typhoïde. *Archives médicales belges*, 1892.

Etienne, Des érythèmes dans la fièvre typhoïde. Soc. de Méd. de Nancy, 1896.

E. Fraenkel und M. Simonds, Zur aetiologischen Bedeutung des Typhusbacillus. *Zentralb. f. klin. med.*, S. 675. 1886.

E. Fraenkel und M. Simmonds, Die aetiologische Bedeutung des Typhusbacillus. Hambourg und Leipzig. 1886.

E. Fraenkel, Ueber abdominaltyphus. *Deutsche med Wochenschr.* S. 101. 1887.

E. Fraenkel und Simmonds, Weitere Untersuchungen über die Aetiologie des Abdominaltyphus *Zeitschr. f. Hygiène et.* 2. Bd. S. 138. 1887.

E. Fraenkel, Zur Lehre von der Aetiologie der Komplikationen im Abdominal typhus. Jahrbücher der Hamb. Staatskrankenanstalten. 1. Jahrg. S. 311. 1889.

C. Gerhardt, Ueber Pneumotyphoid. *Berlin. klin. Wochenschr.* S. 653. 1885.

Gilbert et Fournier, Fièvre typhoïde compliquée de Parotidite double à staphylocoque pur et suivie de lithiase biliaire. Soc. de Biologie, 21 juillet 1894.

Gillet, Des érythèmes dans la fièvre typhoïde. Thèse de Nancy, 1896.

Haushalter, Association de la fièvre typhoïde et de la tuberculose aiguë. *Revue médicale de l'Est*, 1875, pag. 353.

JARKOWSKY, Beitrag zur Aetiologie eitriger Entzündungen nach Typhus. *Gazetta lekarska.* N° 56. 1887.

R. VON JAKSCH, Thérapeutische Mittheilungen ueber den Typhus abd. *Prag. med. Wochenshr.* S. 135. 1894.

J. KARLINSKI, Zur Frage über die Entstehung der typhoesen Pneumonie. *Fortschr. der Med.* S. 681. 1889.

J. KARLINSKI, Eine seltene Darmtyphuskomplikation. *Berl. klin. Wochenschr.* S. 866. 1888.

KRAUS und BUSWELL, Ueber die Behandlung des Typh. abd. mitabgetoeteten Pyocyaneuskulturen. *Wien. klin. Wochenschr.*, S. 511, 1894.

P. KLEMM, Die Knochenerkrankungen im Typhus. *Arch. f. Chirurg.* 46, Bd. S. 862. 1893.

KORCYNSKI und GLUCINSKY, Beitrag zur Mischinfektion beim Abdominaltyphus. *Norviny Lekarskie.* Nr. 1. 1892.

LOISON, SIMONIN et ARNAUD, Essai d'interprétation pathogénique de la fièvre typhoïde. *Revue de Médecine*, 1893, pag. 257.

L. LUCATELLO, Beitrag zur Pathogenese der Kehlkopfafektionen beim Typhus. *Berl. klin. Wochenschr.*, S. 379. 1894.

MAILLARD. Contribution à l'étude de l'ictère dans la fièvre typhoïde. Thèse de Nancy, 1896.

MICHON, Des agents pathogènes de la suppuration dans la fièvre typhoïde. Thèse de Lyon, 1890.

H. NEUMANN, Streptokokkus bei Pneumonie nach Typhus. *Berl. klin. Wochens.*, pag. 420. 1886.

OLEINIKOW, Bacille pyocyanique compliquant une fièvre typhoïde. *Gazette de Botkine*, 1896. Analyse *in Bulletin médical*, 1897.

L. ORLOFF, Zur Aetiologie der den Typh. abd. komplizierenden Eiterungen. *Ref. im Centralb. f. Bakt.* 8. Bd. pag. 366. 1890.

A. PAVONE, Sulla concorrenza vitale fra il bacillo di tifo et il bacillo del carbonchio. *Giorn. internat. delle scienza med.*, 1887.

PFUHL, Typhus abd. und Ikterus. *Deutsche militaerarztl. Zeitschr.* fasc. 9 et 10. 1888.

G. PISENTI et G. BIANCHI-MARIOTTI, Bezichungen rivischen dem Bakt. coli comm. und der Typhusinfektion. *Centralb. f. Bakt. etc.* vol. XVI, pag. 679. 1894.

POLGUÈRE, Des infections secondaires dans la fièvre typhoïde. Thèse de Paris, 1888.

PRESSER, Ueber die Behandlung des Typhus abd. mit Injektionen von Kulturflüssigkeiten von Bac. typhi und Bac. pyocyan. *Zeitschr. f. Heilk.*, vol. XVI, pag. 113. 1895.

REMLINGER, Infection mixte par le B. d'Eberth et le B. pyocyanique. *Arch. de Méd. expérim.* Janvier 1898.

RISPAL, Contribution à l'étude des suppurations dans la fièvre typhoïde. *Midi méd.*, pag. 543. 1893.

TH. RUMPF, Die Behandlung des Typh. abd. mit abgetoeteten Kulturen des Bacillus pyocyaneus. *Deutsche med. Wochenschr.* pag. 987. 1893.

SARDA et VILLARD, Fièvre typhoïde et tuberculose aiguë combinée. *Revue de Médecine*, 1893.

G. SANARELLI, Etudes sur la fièvre typhoïde expérimentale. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, pag. 721. 1892.

G. Seitz, Zusammenfassender historischer Bericht über die Aetiologie des Abdominaltyphus. *Centralb. f. Bakt.* etc. vol. II, pag. 681. 1887.

C. Seitz, Bakteriologische Studien zur Typhusaetiologie. München. 1886.

E. Sengér, Ueber eine von typhoesen Darmgeschwüren ausgehende sekundaere Infektion. *Deutsche med. Wochenschr.*, pag. 56. 1886.

P. Spillmann et G. Etienne, Gangrène des lèvres dans la convalescence d'une fièvre typhoïde. Septicémie staphylococcique consécutive. *Gazette hebdomadaire*, 1895.

W. Spirig, Ein Fall von Strumitis, nach Typhus. *Corresp. Bl. f. Schweizer Aerzte.* pag. 74. 1891.

W. Spirig, Beitrage zur Aetiologie der Typhuskomplikationen, *Mitteil. aus klin. und med. Instituten der Schweiz.* Sér. I. fasc. 9. pag. 773. 1894.

H. Vincent, Etude bactériologique des thromboses dans la f. typhoïde. Congrès de Bordeaux, 1896.

H. Vincent, Recherches bactériologiques sur l'infection mixte par le bac. typhique et le streptocoque. *Le Bulletin méd.*, pag. 1049, 1891.

H. Vincent, Etudes sur le résultat de l'association du streptocoque et du bac. typhique. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, pag. 141. 1893.

Wernich, Studien und Erfahrungen über den Typh. abd. *Zeitschr. f. klin. Med.*, tom. IV, pag. 40. 1882.

A. Wassermann, Beitrag zur Lehre vom Typhus abdominalis. *Charité-Ann.* Année 19. 1894.

Diphtérie.

Barbier, Forme de septicémie dans la diphtérie. *Gaz. méd. de Paris*, 1893, pag. 457.

Barbier, De quelques associations microbiennes dans la diphtérie. *Arch. de méd. exp. et d'anat. path.*, pag. 361. 1891.

Barbier, Sur une forme de septicémie dans la diphtérie etc. *Gaz. méd. de Paris*, pag. 457. 1893.

Barbier, Nouvelles recherches bactériologiques chez les diphtériques. Infection bacillaire. Infections septiques. *Soc. méd. des Hôpitaux*, 4 nov. 1897.

J. Bernheim, Ueber die Mischinfektion bei Diphtérie. *Zeitschr. f. Hygiene*, etc. 18. Bd. S. 529. 1894.

Bonhoff, Ueber die Wirkung der Streptokokken auf Diphteriekulturen. *Hyg. Rundschau.* S. 97. 1896.

Dungern, Die bedeutung der Mischinfection bei Diphtérie. Thèse d'Iéna, 1896.

P. Deucher, Zur klinischen Diagnose der Diphtérie — *Corresp. Bl. f. Schweizer Aerzte.* S. 481. 1895.

Funk, Experimentelle Studien über die Frage der Mischinfektion bei Diphtérie. *Zeitschr. f. Hygiene* etc. 16. Bd. S. 465. 1894.

G. Genersich, Bakteriologische Untersuchungen über die sogen. septische Diphterie. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 38. Bd. S. 233. 1894.

Paul Hilbert, Ueber Wesen und Bedeutung der Mischinfection bei Diphihérie und ihr Verhaeltniss zur Heilserumthérapie. *Deutsches Archiv. f. klinische Medicine*, vol. LIX, pag. 248. 1897.

Lemoine, Virulence du bacille de Loeffler dans ses rapports avec les formes cliniques de l'angine diphtéritique. *Société médicale des Hôpitaux*, 25 juin 1897.

G. Mya, Ueber die Pathologie der Diphtérieinfektion. *Centralbl. f. Bakt.* etc. S. 682. Bd. 15. 1894.

L. Martin et A. Chaillou, Etude clinique et bactériologique sur la diphtérie. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1894.

H. von Ranke, Zur Serumtherapie bei der sogen. septischen Diphterie. *Verhandl. der 12. Vers. der Gesellsch. f. Kinderheilk.* pah. 92. 1895.

F. Reiche, Mischinfektionen bei Diphtérie. *Centralbl. f. innere Medizin.*, pag. 65. 1895.

Renault, Diphtérie consécutive à la rougeole. Thèse de Paris, 1886.

E. Roux et A. Yersin, Contribution à l'étude de la diphtérie. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, pag. 385, 1890.

E. Roux et L. Martin, Contribution à l'étude de la diphtérie. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, pag 609. 1894.

M. von Schreider, Ueber Mischkulturen vod Streptokokken und Diphteriebacillen. *Centralbl. f. Bakt.* etc. Vol. XII, pag. 289. 1892.

F. Tangl, Studien über die menschliche Diphterie. Arbeiten aus dem path. Inst. zur Tübingen. Vol. I. 1891.

Rougeole

Bezold, Otites dans la rougeole. *Münch. med. Wochenschrift*, mars 1896.

Garnieri. Streptococconella broncho-polmonite morbillosa. *Bull. della Acad. di Roma.* 1897.

Guinon, Fièvres éruptives. *Traité de Médecine*, vol. II.

Grancher, L'isolement et l'antisepsie à l'Hôpital des Enfants malades. *Bull. méd.*, 1889.

Grancher, Essai d'antisepsie médicale. *Revue d'Hygiène*, 1890.

Méry et Boulloche, Recherches bactériologiques sur la salive des enfants atteints de rougeole. *Revue des Maladies de l'enfance.* 1891.

Morel, Bronchopneumonies consécutives à la rougeole. *Bulletin de la Soc. anatomique*, 1880, n° 13.

Roger et Comte, Infection secondaire postrubéolique. *Presse méd.*, 1897.

Sevestre, Rougeole et bronchopneumonie. *Rev. des Malad. de l'enf.*, 1890.

Tobeitz, Die morbillen. *Arch. f. Kinderheilk.* 1887, tom. VIII.

Scarlatine.

Bourges, Les angines de la scarlatine. Revue générale. *Gaz. des Hôp.*, 1891.

Burlureaux, Importance de l'angine scarlatineuse. *Journ. de Méd. et de Chir. prat.*, 1892.

Damain, Sur la malignité et les infections secondaires de la scarlatine. Thèse de Paris 1891.

D'Espine et Marignac, Note sur une espèce particulière de streptocoque retirée du sang d'un homme atteint de scarlatine.

A. Fraenkel und A. Freudenberg, Ueber Sekundaerinfektion beim Scharlach. *Centralbl. f. klin. Med.*, S. 753, 1885.

S. Leuhartz; Beitrag zur Kenntnis der Sekundaeraffektionen bei Scharlach. *Jahrb. fur Kinderheilk*, 28, Bd. S. 290, 1888.

M. Raskin, Zur Aetiologie der wichtigsten komplikationen des Scharlach. *Centralbl. f. Bakt.*, etc., pag. 286, 1889.

Heubner et Bahrdt. Zur Kenntnis der Gelenkeiterungen bei Scharlach. *Berlin. klin. Wochenschr.* S. 697, 1884.

Varicelle.

Cassel, Néphrite aiguë consécutive à la varicelle. *Deuts. med. Woch.*, 1893.

Variole.

Auché, Passage de microbes à travers le placenta de femmes atteintes de variole. *Société de Biologie*, 1892.

Haushalter et Etienne, Passage du streptocoque de la mère au fœtus au cours de la variole. *Revue médicale de l'Est*, 1893.

Le Dantec, Infection par le streptocoque dans la variole. *Société médicale des Hôpitaux*, 1891.

Coqueluche.

Haushalter, Trois cas d'affection à staphylocoques dorés dans le cours de la coqueluche. *Arch. de Méd. expérim.*, 1890.

Mettenheimer, Néphrite aiguë dans la coqueluche. *Jahrbüch. f. klin. Kinder. heilk.*, 1891, n° 20.

Racchi, Péricardite au cours de la coqueluche, *Arch. de Path.*, 1885.

Typhus exanthématique.

Thoinot, Typhus exanthématique. *Traité de Médecine*, vol. II.

P. Spillmann, Contribution à l'histoire du typhus exanthématique. *Revue de Médecine*, août 1896.

Grippe.

D. Finkler, Infektionen der Lunge durch Streptokokken und Influenzabacillen. Bonn, 1895.

Kruse, Pansini, Pasquale, Influenzastudien. *Centralbl. f. Bakteriol.*, 1890, vol. VII, n° 21.

Teissier, La grippe Influenza. Paris, 1893.

Choléra.

E. Levy und Thomas, Experimenteller Beitrag zur Frage der Mischinfektion bei Cholera asiatica. *Arch. f. exper. Path.*, etc. 35, Bd. S. 109, 1895.

H. Roger, Septicémie consécutive au choléra. *Revue de Méd.*, 1893, pag. 865.

Blennorrhagie.

Bumm, De l'infection blennorrhagique mixte. *Bull. méd.*, 1887, pag. 1400.

Jullien et Sibut, Blennorrhagie maladie générale. *Société d'Urologie*, 22 octobre 1897.

P. Fürbringer, Toedtliche cerebrospinal meningitis und acute Gonorrhoe. *D. med. Woch.*, n° 27, 1896.

A. Weichselbaum, Zur Aetiologie der akuten Endokarditis. *Wien. med. Wochenschr.*, pag. 1242, 1885.

Tétanos.

VERNEUIL, Note sur les rapports de la septicémie gangréneuse et du tétanos, etc. *La Semaine méd.*, tom. X, pag. 403, 1890.

Charbon.

R. EMMERICH, Die Heilung des Milzbrandes. *Arch. f. Hygiene*, 6. Bd. S. 442, 1887.

R. EMMERICH und E. DI MATTEI, Vernichtung von Milzbrandbacillen im Organismus. *Fortschr. d. Med.*, S. 653, 1887.

R. EMMERICH, MOST, H. SCHOLL, J. TSUBOI, Die Heilung des Milzbrandes durch Erysipelserum, etc. *Münch. med. Wochenschr.*, S. 549, 1894.

F.-G. NOVY, Ein neuer anaërober Bacillus des malignen Oedems. *Zeitschr. f. Hygiene*, etc. 17 Bd., pag. 209, 1894.

N. PANE, Ripristinamento della Virulenza del diplobacillo pneumonico mediante il virus carbonchioso. *La Riform. med.*, Nr. 238, 1893.

A. PAWLOWSKY, Die Heilung des Milzbrandes durch Bakterien, etc. *Wirchows Arch.* 108. Bd., pag. 494, 1887.

Lèpre.

AUCHÉ et CARRIEU, Rapports de la lèpre et de la tuberculose, à propos d'un cas de fistule à l'anus chez un lépreux. *Congrès français de Médecine.* Nancy, 1896, pag. 608.

BARTHÉLEMY, Lèpre. *Congrès de Nancy*, 1896, pag. 614.

DANIELSEN, Lèpre. *Arch. roumain. de Méd. et de Chir.*, tom. II, 1889.

L. PHILIPPSON, Beitrag zur Frage von der Symbiose des Tuberkelbacillus und Leprabacillus, *Wirchow's Arch.*, vol. CXXXII, pag. 529.

RAKE, Tuberculose viscérale chez des lépreux. *Lancet.* 1893.

RAKE, Lèpre et Tuberculose. *British med. Journ.*, 1892.

Complications broncho-pneumoniques.

G. BANTI, Sull' étiologia della pneumonite acute. *Lo Sperim.*, XLIV, 1890.

CHARRIN et DUCAMP, Suppuration du poumon. *Revue de Méd.*, 1893.

D. FINKLER, Die acuten Lungenentzündungen als Infections Krankheiten. *Wiesbade*, 1891.

FRIEDLAENDER, Die Mikrokokken der Pneumonie. *Fortschr der med.*, 1883, tom. I, n° 22.

F. LEYDEN, Klinische Vorstellung. — Fall von schwerer Pneumonie, etc. *Deutsche med. Wochenschr*, S. 300, 1892.

MOSNY, Association du pneumocoque avec le staphylocoque doré. *La Sem. med.*, pag. 6, 1895.

MOSNY, Étude sur les lésions histologiques et les causes bactériennes de la broncho-pneumonie. *La Méd. moderne*, N° 47, 1891.

NETTER, Broncho-pneumonie. *Traité de Méd.*, publié sous la direction de Charcot, Bouchard, Brissaud, tom. IV, 1893, pag. 916-954.

NEUMANN, Bactériologischer Beitrag zur etiologie der pneumonien im Kindesalter. *Jahrb. f. Kinderh.*, XXX, 1889.

Schabad J., Ein Fall allgemeiner Pneumokokkeninfection. *Centralbl. f. Bakt.*, 1896, tom. XIX, N° 25.

Queissner, Zur etiologie und pathologischen anatomie der Kinder pneumonie. *Jahrb. f. Kinderheil.*, XXX, 1889.

Infection cutanée.

Hulot, Infections d'origine cutanée. Thèse de Paris, 1895.

Nikoljski S., Beitrag zur Lehre über die Verunreinigung der Haut der kranken mit Mikroorganismen. *Dissert. Saint-Petersbourg*, 1893 (en russe).

G. Markow, Beitrag zur Frage über die Verunreinigung der Haut der Kranken mit Mikroorganismen. Th. Saint-Petersbourg, 1894 (en russe).

Varia.

Ch. Achard et E. Phulpin, Contribution à l'étude de l'envahissement des organes par les microbes pendant l'agonie et après la mort. *Arch. de Méd. expérim.*, 1895, N° 1.

L. Beco, Etude sur la pénétration des microbes intestinaux dans la circulation générale pendant la vie. *Ann. de l'Instit. Pasteur*, 1895, N° 3.

J. Bernheim, Ueber Invasion von Hautkokken bei Ekzem. *Centralbl. f. Bakt.* 15 Bd. S. 141, 1894.

Besser, Ueber Bakterien der normalen Luftwege *Ziegler's Beitraege*, 1889, vol. VI, fasc. 4.

D. Biondi, Die pathogenen Mikroorganismen des Speichels. *Zeitschr. f. Hyg.*, 1887, vol. II, fasc. 2.

Boutron, Recherches sur les micrococ. tetragenus septicus et quelques espèces voisines. Thèse de Paris, 1893.

A. Chauffard et F. Ramond. Deux cas mortels de Septicémie tétragénique. *Arch. de méd. expérim.*, tom. VIII. 1896. N° 3.

Dolèris et Bourges, Recherches sur l'association du streptocoque pyogène et du protéus vulg. *La Semaine méd.*, pag. 456. 1892.

L. Dor. *Lyon médical.* 1894. Nr. 30.

P. Foa et Bordoni-Uffreduzzi, G., Ueber die Aetiologie der Meningitis Cerebrospinalis Epidemica. *Zeitschr., f. Hygiene.* 1888, vol. IV, fasc. 1.

Fubringer, Untersuchungen und Vorschriften über desinfection der Haende des Aerztes Wiesbade. 1888.

Gaffky, Ueber antiseptische Eigenschaften des nider Esmarchschen Klinikals Verbaudmittel benutzten Terpinœlls. *Arch. f. klin. Chir. von Langenbeck.* 1882, vol. XXVIII, pag. 500-501.

A. Holst, Undersögelser om Bakteriernes Forhold til suppurative Processer sacrliz om Streptococc. pyogen. Norsk. Magazin f. Lacgevidenskaben. 1888. *Autoreferat im Centralbl. f. Bakt.* 1889, vol. V, pag. 449.

H. Kurth, Beitraege zur Kenntnis der pathogenen Streptokokken im menschlichen Koerper. Verein f. innere Medicin. Séance du 29 octobre 1889. *Berl. klin. Wochenschr.*, 1889. N° 45.

Kraske, Zur Aetiologie und Pathogenese der akuten Ostéomyélitis. *Berl. klin. Wochenschr.* S. 263. 1886.

V. Leyden, Verein für innere Medizin Séance du 27 mars 1893. *Deutsche med. Wochenschr.* N° 37.

LESAGE et MACAIGNE, Contribution à l'étude de la virulence du bact. coli comm. *Arch. de méd. expérim.* 1892, pag. 530.

G. MANDY, Zur Kenntnis des Friedlaender'schen Bacillus und einer Abart derselben. *Fortschr. der Med.* 1890, vol. VIII, n° 6.

L. MARTIN. Examens cliniques et bactériologiques de 200 enfants etc. *Ann. de l'Instit. Pasteur*, pag. 335. 1892.

W. MILLER, The human mouth as a focus of infection. *Dental Cosmos.* vol. XXXIII. 1891. N°s 9-11.

MITTMANN, *Virchow's Archiv.* 1888. vol. CXIII.

A. MONTI, Influenza dei prodotti tossici dei saprofiti sulla restitutione della Virulenza etc. *Atti della R. Acad. dei Lincei*. vol. V, fasc. 7. 1889.

R. MUHSAM et G. SCHIMMELBUSCH, Ueber die Farbenproduction des bac. pyocyan. bei des Symbiose mit anderen Mikroorganismen. *Arch. f. klin. Chirurh.*, vol. XLVI. 1893. Nr. 4.

H. NEUMANN, Zur Lehre von der Sepsis. *Zeitschr. f. klin. Méd.* Suppl. 19. Bd. pag. 122. 1891.

PANSINI S., Bakteriologische Studien über den Auswurf. *Virchow's Arch.*, 1899, vol. 122 fasc. 3, pag. 424-469.

A. PASQUALE, Vergleichende Untersuchungen über Streptokokken. *Zieglers Beitr. zur path. Anat.* etc. 12 Bd., pag. 433. 1892.

R. PENZO, Beitrag zum Studium der biologischen Verhaeltnisse des Bacillus des malignen Oedems. *Centralbl. f. Bakt.* etc. 10 Bd., pag. 822. 1891.

H. RENDU et CHAILLOU. Note sur un cas d'infection staphylococcique généralisée. *Société médicale des Hôpitaux*, 1893.

ROGER, Action du bacille de Friedlaender sur le lapin. Société de Biologie, 1894, pag. 52.

D. B. RONCALI, Del azione del veleno del B. tetani associato coi prodotti di cultura di alcuni microorganismi. *Ann. del'Inst. d'igiene di Roma*, pag. 117. 1893.

STEINHAUS J., Zur Aetiologie der Eiterung. *Zeitschr. f. Hyg.*, vol. V, fasc. 3.

SEVESTRE et GASTOU, Infection mixte par streptocoque et bactérium coli commune. *Société médicale des Hôpitaux*. 1891.

S. STERN und A. HIRSCHLER, Beitraege zur Aetiologie und Symptomatologie der ulceroesen Endokarditis. *Wien. med. Presse*. pag. 930. 1887.

E. TAVEL et O. LANZ, Ueber die Aetiologie der Peritonitis. *Mitteil. aus klin. und med. Inst. der Schweiz*. Sér. 1, fasc. 1. 1893.

VIQUERAT, Der Microc. tetrag. als Eiterungserreger beim Menschen *Zeitschr. f. Hyg.* 1894, vol. XVIII.

F. WIDAL et F. BEZANÇON, Les streptocoques de la bouche normale et pathologique. *Revue trimestrielle suisse d'Odontologie*. 1894, pag. 185.

F. WIDAL et F. BEZANÇON, Etude des diverses variétés de streptocoques insuffisance des caractères morphologiques invoqués par leur différenciation. *Arch. de méd. expérimentale*, 1896. Nr. 3.

WURTZ et HERMANN, De la présence fréquente du bact. coli comm. dans les cadavres. *Arch. de méd. expérim.*, 1891, pag. 734.

Rapport par M. Fernand Widal, Professeur agrégé à la Faculté de Paris

LES
ASSOCIATIONS MICROBIENNES
DANS L'ORGANISME
(INFECTIONS COMBINÉES)

I.
CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

A l'époque encore peu lointaine où la doctrine microbienne commençait à préoccuper la conscience médicale, on crut un instant que l'étiologie, naguère si confuse, des maladies infectieuses allait revêtir un caractère de simplicité imprévu.

Le charbon était alors la maladie type. C'est à son étude que l'on demandait la solution de presque tous les problèmes soulevés par la théorie nouvelle, et le charbon nous apportait précisément, pour la première fois et d'une façon irréfutable, cette notion qu'un microbe bien déterminé, la bactéridie, était la cause réelle et unique de la maladie. Des recherches, portant sur les virus les plus variés, calmèrent bientôt l'enthousiasme de la première heure et apprirent que l'histoire de toutes les infections n'était pas faite à l'image du charbon. Les expérimentateurs durent reconnaître que la simple pénétration d'un microbe spécifique dans l'organisme était loin de suffire à toutes les exigences de la pathogénie.

A peine venait on d'apprendre que le germe pathogène était l'élément nécessaire à l'éclosion de la maladie, et déjà il fallait, par un retour à l'enseignement du passé, se souvenir des causes dites secondes que l'observation séculaire avait si minutieusement cataloguées. On reconnut que, pour agir, il fallait le plus souvent au microbe la connivence de l'organisme affaibli par le trauma-

tisme, le choc, la fatigue, le froid, le surmenage, le chagrin, les soucis, l'état de dénutrition qu'entraîne la misère physiologique, et puis par cet état de moindre résistance que transmet l'hérédité et dont l'essence même nous échappe. L'expérimentation s'empara de ces données et montra à son tour le rôle effectif joué par ces causes adjuvantes dans l'infection provoquée chez les animaux; elle ne fit que confirmer sur ce point les enseignements fournis par la clinique et prouver la réalité du vieil adage : « Tout ce qui affaiblit prédispose. » Les causes jusque-là invoquées n'avaient rien de général; elles étaient purement accidentelles, régies souvent par le hasard, variant d'un individu à l'autre.

La constatation d'un fait, bien modeste en apparence, allait avoir une portée dont nous aurons à mesurer toute l'étendue. Les nombreuses analyses microbiologiques suscitées de toutes parts par la doctrine nouvelle montrèrent que, sur le vivant, aussi bien que sur le cadavre, à côté du germe spécifique, on trouvait souvent des microbes d'espèces variées. Peu à peu, le bactériologiste dut s'habituer à compter avec ces germes surajoutés, dont il n'avait songé tout d'abord qu'à débarrasser ses cultures. Il dut reconnaître le rôle que certains d'entre eux jouaient dans les complications plus ou moins tardives de diverses infections, de là naquit l'idée des infections secondaires; il dut reconnaître ensuite la part prise par l'association microbienne dans la genèse même de certaines infections, d'où vint l'idée d'infections mixtes par symbiôse.

N'oublions pas que c'est par un fait d'association parasitaire que fut embarrassé Pasteur dès ses premières investigations dans le domaine de la pathologie infectieuse. Il fallut deux ans à son génie clairvoyant pour reconnaître, dans ce qu'il avait appelé d'abord la maladie des vers à soie, deux affections différentes, la pébrine et la flacherie, causées par deux parasites essentiellement distincts, pouvant évoluer simultanément dans une même chambrée et parfois sur un même sujet.

Plus tard, dans son étude sur le vibrion septique, Pasteur le premier a prévu le rôle favorisant des associations bactériennes. Il établit comment, dans un milieu où l'air n'afflue pas, comme dans l'intestin, le développement de microbes aérobies enlevant l'air qui est en dissolution, prépare les voies à la germination du vibrion septique, dont on connaît la nature strictement anaérobie. Inversement, c'est encore Pasteur qui, le premier, constata le rôle empêchant de certaines associations microbiennes. Il avait vu comment des bactéries banales pouvaient entraver le développement

de la bactérie charbonneuse, sans doute en se multipliant plus rapidement et en l'affamant d'oxygène.

Il est juste de rappeler que l'opinion médicale s'était déjà préoccupée des rapports que pouvaient présenter entre elles certaines maladies infectieuses.

L'histoire de la vaccine avait préparé les esprits à l'idée d'antagonisme, qui fut invoquée souvent même parfois là où cet antagonisme n'existait pas, par exemple entre la fièvre typhoïde et la tuberculose, ou entre la tuberculose et le paludisme.

Dès longtemps, l'observation clinique avait nettement établi que deux infections différentes peuvent se superposer ou même se succéder chez le même sujet. On savait que l'organisme pouvait être surpris par l'éclosion simultanée d'une fièvre typhoïde et d'une pneumonie. Si certains observateurs ont pensé que l'hépatisation pulmonaire n'était, en ce cas, qu'une localisation anormale du virus typhique, d'autres l'ont toujours considérée comme une affection surajoutée. On savait l'affinité de la dysenterie pour le paludisme, de la diphtérie pour les maladies éruptives, et l'on avait appris la gravité de ces cumuls morbides ; on savait encore que la rougeole et la coqueluche préparaient, à plus ou moins brève échéance, le terrain à la tuberculose, et M. Landouzy nous avait enseigné avec quelle fréquence les tubercules germent chez les individus guéris, même depuis longtemps, de la variole.

On avait observé que le cycle d'une infection pouvait être contrarié par une maladie associée ; la fièvre typhoïde, survenant chez un paludéen, perd souvent le type continu pour revêtir le type intermittent. Ricord avait été jusqu'à penser que deux infections pouvaient se confondre en une seule à la façon d'une combinaison chimique. Son scrofulate de vérole n'a jamais été qu'un mot, mais cette formule, mauvaise dans son agencement, qui consacrait une erreur, répondait pourtant, dans son esprit, à des faits d'observation. Sous le masque vulgaire de la scrofule se cachent souvent, en effet, des faits d'association de tuberculose et de syphilis héréditaire. Deux infections coexistant chez le même sujet peuvent combiner leurs effets, exalter leur virulence réciproque, mais conservent toujours leur indépendance. Cliniquement, les symptômes semblent parfois se confondre, mais les lésions, comme les germes, gardent leur spécificité, et nous verrons comment on peut retrouver, dans les humeurs de l'organisme, les stigmates particuliers laissés par chacune des infections associées.

Rappelons enfin que l'histoire des maladies des armées en campagne n'était qu'un long récit d'épidémies combinées, frappant de

leurs coups le même sujet ou s'attaquant séparément aux divers individus d'une même collectivité. Les armées de la République et de l'Empire, comme celles de Charles-Quint, traînaient à leur suite le scorbut, la dysenterie et le typhus, dont les germes trouvaient matière à se multiplier et à s'exalter, sur des organismes affaiblis par la fatigue, les privations et la dépression morale, surtout à l'heure des défaites.

On avait reconnu qu'une maladie produite par un champignon, le muguet, ne survenait guère qu'à titre secondaire, au cours d'infections graves, telles que la typhoïde ou la phtisie, comme à la fin des états cachectiques, quelle qu'en soit la nature. On avait remarqué encore que le microsporon furfur germait sur la peau des débilités, mais surtout sur celle des phtisiques, et cela à une époque où l'on ne soupçonnait pas encore l'origine bacillaire de la tuberculose.

L'observation clinique avait révélé tous ces faits, mais, réduite à ses propres ressources, elle ne pouvait voir davantage. Elle avait bien reconnu l'association possible de certaines infections à symptômes flagrants ou à lésions spécifiques, mais elle n'avait vu là que des faits d'exception, de simples curiosités apparaissant au hasard de la contagion. Par contre, dans les broncho-pneumonies, dans les exsudats des muqueuses, dans les suppurations des parenchymes, des séreuses ou des tissus superficiels, toutes manifestations communes, au cours ou au déclin des maladies les plus variées, on n'avait vu que des localisations anormales du principe spécifique et non des infections surajoutées. N'avait-on pas été jusqu'à considérer certaines suppurations tardives comme des phénomènes critiques salutaires, résultant du rejet de ce que l'on appelait alors l'humeur peccante?

Seule l'analyse microbiologique devait reconnaître dans ces infections combinées un processus ayant presque force de loi. L'association bactérienne nous apparaît aujourd'hui comme une nécessité à l'éclosion de certaines maladies telles que le tétanos, comme une fatalité, dans le cours de certaines affections telles que la variole.

Quelques espèces microbiennes, presque toujours les mêmes, font les frais des infections secondaires. Ces germes d'association sont, en général, des saprophytes vulgaires que nous portons sans cesse en nous. Ces deux faits dominent toute l'histoire des infections mixtes.

Les microbes associés le plus souvent rencontrés sont, avant tout, les streptocoques, les staphylocoques blancs et dorés, le pneumo-

coque, les différentes variétés de colibacilles, le bacille pyocyanique, le pneumo-bacille de Friedlander ; plus rarement en jeu sont le tétragène, le citreus, le vibrion septique, les proteus, le cereus albus et le cereus flavus, les spirilles de la bouche, le leptothrix ; ajoutons que certaines bactéries mal classées peuvent encore être en cause et que la liste serait longue à dresser des microbes qui peuvent avoir une action favorisante sur l'éclosion de certaines infections.

Si la plupart des germes que nous avons énumérés peuvent se multiplier indifféremment, au cours des infections les plus diverses, quelques-uns ont pourtant une prédilection pour certaines d'entre elles. Le streptocoque se développe surtout chez le scarlatineux, chez le diphtérique ; le pneumocoque chez le grippé ; le staphylocoque chez le varioleux ; le colibacille chez le typhique. Certains germes d'infection secondaire ont, d'autre part, des régions de prédilection. Sans qu'il y ait là une règle générale, les infections à staphylocoques s'observent surtout au niveau de la peau et des tissus sous-cutanés, les infections à pneumocoques, à streptocoques, à pneumobacilles, à tétragènes se cantonnent principalement dans les organes du thorax et de l'extrémité cervico-faciale, et les infections à colibacilles se localisent de préférence dans les organes de l'abdomen, c'est-à-dire dans les régions qui avoisinent les habitats naturels de ces microbes.

Les colibacilles ont d'abord été décrits comme des saprophytes vulgaires de l'intestin ; on n'a reconnu que plus tard le rôle qu'ils pouvaient jouer en pathologie. Le tétragène, trouvé d'abord dans une septicémie expérimentale, rencontré plus tard par Koch, comme microbe d'infection secondaire dans les cavernes des tuberculeux, est capable d'agir à l'état isolé et de provoquer pour son propre compte la septicémie [1], la pleurésie [2], la méningite [3], l'angine [4], comme l'ont prouvé récemment les travaux des auteurs français.

Le streptocoque, le staphylocoque, le pneumocoque, ont subi une fortune inverse. Après les découvertes de Pasteur, de Talamon et de Fraenkel, ces microbes furent considérés comme agents spécifiques de l'infection puerpérale, de l'ostéomyélite, de la pneumonie ;

[1] Chauffard et Ramond ; *Deux cas mortels de septicémie tétragénique. Arch. de Méd. expérim.*, 1896, pag. 304.

[2] Faisans et Le Damany ; *Tétragenes et pleurésies. Bull. de la Soc. méd. Hôp.*, pag. 925. — Castaigne ; *Bull. de la Soc. anat.*, mai 1897.

[3] Lepage et F. Besancon ; *Méningite suppurée localisée due aux micrococcus tétragènes. Bull. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1898, pag. 36.

[4] Appert ; *Le tétragène dans les angines.* Soc. de Biol., 29 janvier 1898.

ils ont été rencontrés ensuite dans les états pathologiques les plus disparates et n'ont pas su conserver les avantages de la spécificité. Pour ne prendre qu'un exemple, le streptocoque qui provoque la suppuration dans l'infection puerpérale, produit encore la plaque d'érysipèle, la traînée lymphangitique, le caillot de la phlegmatia, la fausse membrane de certaines angines, la septicémie sans lésions. Il intervient comme agent secondaire au cours des infections les plus diverses, et même au cours des maladies chroniques cachectisantes ou diathésiques. Sa présence est parfois tellement apparente qu'il peut masquer l'agent pathogène véritable. Certains auteurs ne l'avaient-ils pas, avant la découverte de Pfeiffer, considéré comme le microbe de la grippe, et n'en est-il pas encore qui le tiennent pour l'agent pathogène de la scarlatine ?

D'où viennent ces germes, toujours prêts à nous assaillir à chaque heure de notre vie, si ce n'est de notre organisme même ?

Les staphylocoques, le bacille pyocyanique [1], habitent nos téguments normaux, de même que le pneumocoque et le streptocoque végètent dans la salive. M. Netter, le premier, a découvert le streptocoque dans la bouche des gens bien portants; j'ai montré ensuite, avec M. Bezançon, que ce microbe s'y trouvait constamment, comme sont le colibacille dans l'intestin normal.

La bouche et le nez, sont des cavités toujours chargées de microbes qui, trouvant dans la pesanteur un puissant auxiliaire, menacent sans cesse d'infecter secondairement nos voies respiratoires inférieures. Les germes introduits par l'air ou les aliments trouvent dans ces cavités toutes les conditions favorables à leur développement : chaleur et humidité dans les fosses nasales, cantonnement et colonisation facile dans les cryptes amygdaliennes ou sur le tartre et les particules alimentaires laissées dans la sertissure des dents. En raison de la richesse de leur flore microbienne, on peut dire que le nez et la bouche sont, pour les maladies des voies respiratoires, les antichambres de l'infection. On n'y trouve pas seulement des streptocoques, les staphylocoques, le tétragène, mais encore le pneumocoque. On y rencontre même le bacille de la tuberculose. Straus a mis en évidence la présence de bacilles tuberculeux virulents dans les fosses nasales d'individus sains, mais vivant en contact avec des phtisiques, et M. Dieulafoy a décelé la présence assez fré-

[1] Mühsam (cité dans le *Centralbl. f. Bakter*, 1894, pag. 316) a trouvé le bacille pyocyanique végétant à l'état saprophytique sur la peau de la moitié des individus.

quente de ces mêmes bacilles dans les amygdales hypertrophiées des enfants.

Les streptocoques saprophytes sont, en général, dénués de virulence, et, en raison de ce fait, on a voulu les différencier de ceux trouvés dans les produits pathologiques. Nous avons montré encore, avec M. Bezançon, que l'on peut rendre virulent un streptocoque saprophyte en l'inoculant à des animaux après mélange à une culture de colibacille. La virulence, dans ce cas, n'est que le résultat de l'adaptation du microbe au genre de vie nouveau que lui impose sa pullulation dans les profondeurs de l'organisme. Le problème, jadis mal posé, de la spontanéité morbide commence ainsi à trouver peu à peu sa solution.

On discute encore sur la pluralité ou l'unité d'origine de tous les streptocoques trouvés chez l'homme. Sans entrer dans des discussions de systématique, qu'une technique mieux armée permettra peut-être un jour de résoudre, le pathologiste doit avant tout compter sans cesse avec ces retours de virulence, et, pour le bien de l'étiologie et de la prophylaxie, il doit en pratique considérer les streptocoques trouvés chez l'homme sain comme transformables en races pathogènes ; ils sont par excellence des microbes d'infection secondaire.

Tant qu'ils sont à l'état de saprophytes, les microbes n'ont que faire de la virulence, puisqu'à proprement parler, ils vivent alors en dehors de notre organisme, dans nos cavités naturelles, qui ne sont, comme le disait Claude Bernard, que la prolongation du monde extérieur. Comme toutes les espèces parasites, ils doivent subir en cet état des modifications sans nombre. La concurrence vitale les force sans cesse à se faire à des adaptations nouvelles pour lutter contre la prépondérance des autres représentants de notre flore parasitaire. Les saprophytes sont encore obligés de s'accommoder aux conditions biologiques si changeantes de l'hôte qui les héberge. Des individus de même espèce, issus de la même souche, sollicités sans cesse à changer leur fonctionnement, finissent par créer des races distinctes qui, reliées les unes aux autres par des degrés insensibles, continuent à vivre côte à côte dans le même milieu.

Cette question des races microbiennes, laissée dans l'ombre à l'origine de la bactériologie, a attiré peu à peu l'attention des expérimentateurs. On avait cru tout d'abord que le vibrion cholérique était toujours semblable à lui-même ; l'observation a montré qu'il présentait quelques caractères spéciaux, suivant les épidémies. La plupart de nos espèces saprophytiques sont de même représentées

par de nombreux échantillons. Sous le nom de colibacilles, on range les représentants de toute une famille bactérienne dont nous nous sommes attachés, avec M. Nobécourt, à accentuer encore les dissemblances par l'étude de la réaction agglutinante.

Ces faits rendent plus complexe encore la question des associations bactériennes. Là où nous incriminons simplement le streptocoque ou le colibacille, il y a peut-être intervention de diverses races d'un de ces microbes, et cette union a pu changer les conditions de l'infection. On sait que, sur la fausse membrane diphtérique, on trouve parfois de même l'association de bacilles longs et moyens.

Les germes saprophytes n'ont pas que des influences nuisibles. Le rôle adjuvant de bactéries variées dans le phénomène de la digestion a été depuis longtemps indiqué par M. Duclaux : c'est en raison de ce fait que ce savant s'est montré sans cesse opposé aux théories qui admettent une digestion normale et physiologique : «Il n'y a pas de digestion, il y a des digestions, parce que les interventions microbiennes qui en font partie varient d'un individu à l'autre».

Les microbes pathogènes que le hasard introduit, par exemple, dans nos voies digestives rencontrent parfois des adversaires dans les parasites déjà installés. Il est des bactéries qui se contrarient dans le même milieu ; la concurrence vitale tempère ainsi les effets nocifs des unes ou des autres. Certaines immunités morbides n'ont pas d'autres secrets.

Nos saprophytes sont plus faits pour nous attaquer que pour nous défendre. Ils vivent dans notre organisme en paix armée, maintenus par les barrières épithéliales, par la phagocytose, par l'action bactéricide de nos sucs. Chez l'homme sain, des forces physiques, vitales et humorales, contribuent ainsi dans une harmonie parfaite à la défense de l'organisme.

Que, sous l'influence d'une infection primitive, un de ces procédés de défense vienne à fléchir, et la porte est ouverte aux germes sans cesse menaçants d'infections secondaires. Que par contact réciproque, certaines espèces microbiennes exaltent leur virulence, les forces de la défense succombent sous les efforts de l'attaque, et nous assistons à une infection mixte d'emblée. Que, dans une région, les phagocytes soient occupés à l'accaparement d'une espèce microbienne, et les voies de l'invasion seront ouvertes à l'espèce associée, qui pourra se développer à loisir et intoxiquer l'organisme pour son propre compte : c'est là un exemple de symbiose microbienne.

L'association bactérienne tient un rôle important dans la lutte pour la vie, ce drame continuel que jouent les êtres vivants dans la nature et dont le dénouement n'est pas aussi tragique qu'il paraît à première vue. La perpétuité des espèces n'est assurée que par le sacrifice incessant des individus. La lutte pour la vie n'est, après tout, qu'une grande loi conservatrice. Darwin a montré avec quelle profusion la nature distribue la matière fécondante. Bien que toutes les graines ne germent pas, il naît encore plus d'individus qu'il n'en peut vivre. Les épreuves physiques de la vie, l'épuisement et l'usure des organes, les grandes épidémies périodiques n'assureraient pas une sélection assez rapide. Nos commensaux microbiens, en raison des infections combinées qu'ils suscitent chaque jour, se chargent de parer à l'encombrement de l'univers.

De même que le grain de raisin parvenu à maturité porte à sa surface de quoi faire la fermentation, de même l'homme porte sans cesse en lui de quoi faire la suppuration, la septicémie et la gangrène pendant la vie et la putréfaction après la mort. Les phénomènes cadavériques et les phénomènes vitaux ne sont pas aussi dissemblables qu'on le pensait jadis, les recherches de Würtz et Hermann [1], d'Achard et Phulpin [2], de Béco [3] ont montré qu'ils étaient reliés les uns aux autres par une sorte d'enchaînement continu. L'invasion de nos tissus par les saprophytes se fait pendant la vie et après la mort par des processus sur plus d'un point comparables. Ces faits ont une conclusion pratique ; ils nous enseignent qu'il faut savoir ne pas toujours mettre au compte de la maladie la constatation microbienne, faite même au moment de la mort.

A l'heure même de l'agonie, une vie nouvelle commence à se manifester en nous. Les microbes associés de la putréfaction vont ramener nos tissus, désormais sans défense, à l'inévitable poussière et les rendre à la terre, réservoir d'où tout provient et où tout revient.

Les microbes associés poursuivent leur œuvre de décomposition jusque dans les profondeurs du sol. Là, de nombreux saprophytes, en vivant aux dépens des substances albuminoïdes, résidus des putréfactions, produisent de l'ammoniaque. Sous l'effort successif de deux microbes découverts par Winagradsky et qui, à quelques nuances

[1] Würtz et Hermann; *De la présence fréquente du Bacterium coli commune dans les cadavres. Arch. de Méd. expérim.*, 1891, pag. 734.

[2] Achard et Phulpin ; *Envahissement des organes par les microbes pendant l'agonie et après la mort. Arch. de Méd. expérim.*, 1895, pag. 25.

[3] Beco ; *Etude sur la pénétration des microbes intestinaux dans la circulation générale pendant la vie. Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1895, pag. 199.

près, se retrouvent identiques dans tous les sols de l'ancien et du nouveau monde, l'ammoniaque nouvellement formée subit le processus de la nitrification. Le premier de ces microbes est arrondi et muni d'un long cil ; il transforme, l'ammoniaque en acide nitreux, qui est repris à son tour et transformé en acide nitrique par le second microbe, ou nitro-bactérie. Ces nitrates ainsi produits dans le sol fournissent l'azote à la plupart des plantes et donnent ainsi la vie au règne végétal.

Les microbes sont des êtres si sociables qu'ils peuvent vivre en symbiose avec les cellules de certains végétaux. Les légumineuses empruntent directement à l'air l'azote de leurs tissus. Ce pouvoir d'assimilation est lié à la présence de *bactéroïdes* qui produisent les nodosités de leurs racines. La plante à elle seule est incapable de fixer l'azote libre ; de même les *bactéroïdes* en culture pure sont incapables de réaliser cette fixation. Par contre, en vivant sur la plante, le bacille devient apte à assimiler l'azote ; la raison de cette propriété ainsi acquise est la suivante. La plante fournit aux bactéroïdes la matière hydro-carbonée qu'elle emprunte à l'air sous forme d'acide carbonique ; en consommant, puis en détruisant cette matière hydrocarbonée, les bactéroïdes acquièrent l'énergie nécessaire à la fixation et à l'organisation de l'azote gazeux de l'atmosphère : le microbe et la plante n'ont plus dès lors qu'à échanger leurs produits. Si j'ai tant insisté sur ce fait, c'est qu'il nous montre avec une rigueur expérimentale comment deux êtres vivant en symbiose peuvent faire, unis, ce dont ils sont incapables quand ils sont séparés[1].

Des microbes associés jouent également un rôle important dans le phénomène de l'épuration des eaux.

D'autres êtres que les microbes présentent de nombreux exemples d'association.

M. Sabouraud[2] a montré que les associations cryptogamiques sont constantes dans la teigne. On sait combien les algues se prêtent mal à la séparation des espèces. D'après des recherches récentes, les lichens ne seraient que le résultat de l'union d'une algue et d'un champignon.

Tout animal, comme le dit M. Perrier[3], n'est-il pas d'ailleurs un être collectif? Gœthe, le poète philosophe, avait vu, le premier

[1] Duclaux ; *Sur la fixation de l'azote atmosphérique*, revue critique. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1894, pag. 728.

[2] Sabouraud ; *Etude des tricophyties à dermite profonde. Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1897, pag. 497.

[3] Edmond Perrier ; *Les colonies animales et la formation des organismes.*

dans la plante, une association d'individus primitivement semblables entre eux. Pour M. Milne Edwards, le corps de l'animal ou celui de la plante n'est qu'une association de parties qui ont chacune leur vie propre, qui sont à leur tour autant d'associations d'éléments cellulaires. Ces éléments conservent leur indépendance, et restent soumis à la concurrence vitale, comme s'ils étaient libres.

Si les tissus et les organes sont, avant tout, associés pour le bon fonctionnement de l'individu, ils peuvent nous donner le spectacle des luttes que se livrent entre eux les êtres isolés. La loi du balancement des organes de Geoffroy Saint-Hilaire exprime la prépondérance de développement des tissus ou organes les plus actifs aux dépens des plus faibles.

Les éléments anatomiques peuvent même se combattre avec la violence qu'ils manifestent envers les microbes.

Les leucocytes peuvent manger d'autres cellules par le phénomène de la phagocytose, dont le rôle est capital dans les métamorphoses des animaux. M. Metchnikoff nous a appris que l'atrophie de la queue des têtards était due à l'absorption d'éléments musculaires et nerveux par les phagocytes.

Nous avons essayé de montrer par quels enchaînements la notion des associations microbiennes était venue dominer l'étiologie des maladies infectieuses.

Des lois d'association régissent les rapports que peuvent avoir entre eux la plupart des êtres vivants. L'infection mixte en est une conséquence. Isolés, les microbes seraient presque toujours réduits à l'impuissance ; associés, ils sont les maîtres du monde ; s'ils donnent la mort, ils vont puiser les éléments de la vie jusque dans la profondeur du sol pour les faire monter à la lumière ; ils président à toutes les mutations de la matière, actionnent par des actes chimiques la plupart des processus vitaux et par leur germination incessante contribuent à l'animation de la nature.

Mes co-rapporteurs ont étudié spécialement l'histoire clinique des infections combinées et les phénomènes dus à l'association des microbes *in vitro*.

Je m'occuperai surtout des constatations faites *in vivo* sur l'homme et sur les animaux, en essayant d'accorder aux données expérimentales tous les développements qu'elles comportent.

J'étudierai successivement le rôle favorisant de symbioses microbiennes dans la genèse de certaines infections, le rôle des associa-

tions contractées assez tôt pour changer la marche et l'évolution de la maladie et constituer les infections mixtes, le rôle des associations contractées assez tardivement pour n'occasionner que des complications et ne réaliser, à proprement parler, que des infections secondaires.

J'indiquerai le rôle bienfaisant que semblent avoir certaines associations sur la marche de quelques infections expérimentales, et j'étudierai enfin les traces spécifiques laissées dans les humeurs par les infections combinées.

II.

ROLE FAVORISANT DES ASSOCIATIONS MICROBIENNES DANS LA GENÈSE DE CERTAINES INFECTIONS.

Les recherches expérimentales, aussi bien que l'analyse bactériologique faite chez les malades, prouvent que l'association bactérienne est indispensable à l'éclosion de certaines infections. L'exemple le plus saisissant nous est fourni par le tétanos. Les belles recherches de M. Vaillard [1] et de ses collaborateurs ont montré le rôle prépondérant des symbioses dans l'étiologie de cette maladie.

Tétanos. — On connaît la puissance du poison tétanique ; une dose infinitésimale de toxine suffit à tuer le cobaye. La sensibilité de l'homme à l'intoxication tétanique ne paraît pas le céder à celle de certaines espèces animales. M. Nicolas [2], préparateur de M. Arloing, a contracté un tétanos grave qui faillit lui coûter la vie, pour s'être piqué à la main avec une aiguille de Pravaz, stérilisée au préalable, et qui venait de servir à l'injection d'une culture filtrée de tétanos ; cette aiguille ne contenait donc qu'une dose inappréciable de toxine.

Les recherches de MM. Vaillard et Rouget nous ont apporté cet enseignement inattendu que des spores tétaniques, prises dans le sol, dans le pus, la plaie d'un tétanique, ou dans les cultures, sont sans action sur les animaux lorsqu'elles sont débarrassées de la

[1] Vaillard et Vincent ; *Contribution à l'étude du tétanos. Ann. de l'Institut Pasteur*, 1891, pag. 1. — Vaillard et Rouget ; Même sujet. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1892, pag. 386 et 1893, pag. 755.

[2] Nicolas : *Sur un cas de tétanos chez l'homme par inoculation accidentelle des produits solubles du bacille de Nicolaier.* Soc. de Biol., 21 oct. 1893.

toxine qui peut les imprégner. Les cobayes supportent sans dommage l'inoculation sous-cutanée ou intra-péritonéale de 1 centim. cube, 1cc,5, parfois même, suivant leur taille, de 2 centim. cubes à 2cc,5 d'une culture en bouillon très riche en spores, mais privée de toxine par un chauffage préalable à 80°. Les lapins reçoivent impunément dans le péritoine de 30 à 65 centim. cubes des mêmes cultures chauffées.

Les spores ne germent pas parce que, dès qu'elles ont pénétré les tissus sains, elles sont englobées, immobilisées, puis détruites par les cellules phagocytaires, avec une rapidité remarquable. Déjà, après 3 ou 6 heures, on ne trouve presque plus de microbes libres au point injecté, mais on y constate encore une notable quantité de leucocytes contenant des spores ; après 18 heures, ces leucocytes qui renferment des spores sont devenus très peu nombreux.

Le cobaye qui résiste à l'inoculation de un à deux millions de spores tétaniques pures, privées de toxines, meurt sûrement si on l'injecte au moyen de quelques spores seulement réparties sur du sable fin, et incluses dans un sac de papier Berzélius qui sert de barrière aux leucocytes. Les spores ainsi protégées contre les phagocytes peuvent alors germer à loisir, et les bacilles néoformés sécrètent leur poison.

Si l'on inocule des animaux avec une parcelle seulement de terre tétanigène, ils succombent en quelques jours avec des contractures ; cependant le nombre des germes inoculés est tout à fait infime, réduit à quelques unités, si on le compare aux millions de spores tout à l'heure inactives. Chez l'homme, le tétanos survient également dans des conditions telles que quelques germes seulement ont pu être introduits. Ce fait, à première vue, paraît contradictoire avec les données précédentes. Il nous porte, en tous cas, à présumer que dans l'infection naturelle l'introduction des spores au sein de l'organisme n'explique pas toute l'étiologie du tétanos. MM. Vaillard et Rouget ont décelé les conditions qui doivent nécessairement intervenir pour faciliter leur germination, en diminuant la défense cellulaire de l'organisme. De ces conditions, ne retenons qu'une seule, la plus importante, l'association microbienne.

Il suffit de chauffer cette terre aussi bien que du pus tétanigène, pendant une heure, à 85° pour la rendre inapte à produire le tétanos. Ce chauffage préalable a respecté les spores tétaniques, mais a détruit la plupart des microbes que ces milieux contenaient. Cette simple expérience nous montre donc que les spores prises dans la terre et le pus ne végètent pas dans les tissus lorsqu'ils y pénètrent à l'état de pureté. Il suffit d'ensemencer la terre ainsi chauffée avec

quelques unes des espèces microbiennes qu'elle contenait auparavant pour lui restituer du même coup son pouvoir tétanigène. Cette expérience de MM. Vaillard et Rouget les conduit à cette conclusion que, dans la pathogénie du tétanos consécutif à l'inoculation de la terre, les bactéries que celle-ci renferme, en outre de l'agent spécifique, jouent un rôle de premier ordre ; leur concours semble indispensable.

L'observation clinique est d'accord avec le fait expérimental. Dans le pus non chauffé, recueilli sur la plaie d'un homme tétanique ou sur la plaie des animaux qui succombent à une inoculation de terre, MM. Vaillard et Rouget ont toujours constaté une profusion de microbes appartenant à des espèces différentes ; les uns ne comptent que de rares représentants ; les autres, au contraire, prédominent d'une manière marquée. La culture montre que les microbes adventices sont, en général, des aérobies ou plutôt des microbes à la fois aérobies et anaérobies.

Après le chauffage, le pus ne fournit habituellement d'autres colonies que celles dues au bacille tétanique.

Dans le pus non chauffé des tétaniques, MM. Vaillard et Rouget sont parvenus à isoler quelques-unes des espèces associées ; en essayant chacune concurremment avec des spores tétaniques, ils sont arrivés à distinguer celles qui étaient favorisantes. En procédant ainsi, disent-ils, on trouve constamment dans la plaie des tétaniques telle ou telle bactérie qui, jointe à une faible dose de spores chauffées à 80°, peut sûrement donner le tétanos au cobaye.

Un fait rapporté par MM. Vaillard et Rouget est particulièrement intéressant. Ces savants avaient isolé des microbes nombreux de la plaie d'un cobaye. La culture pure de chacun de ces microbes associés aux spores ne provoquait jamais le tétanos. Une seule culture avait ce pouvoir ; or elle était mélangée et comportait à la fois un bacille et un microcoque aérobies. Aucun de ces microbes injecté isolément ne déterminait de lésion locale. De même, l'association de l'un ou de l'autre à des spores tétaniques était inapte à favoriser la végétation de ces germes. Le mélange des deux cultures provoquait une grosse altération des tissus, et, additionné de spores, il provoquait sûrement le tétanos. Cet exemple montre à quels hasards d'association, souvent difficiles à soupçonner, est soumise l'étiologie de certaines infections.

Les microbes reconnus favorisants introduits seuls sous la peau des animaux engendrent, comme l'ont vu MM. Vaillard et Rouget,

des lésions constantes identiques à celles que l'on a observées à l'autopsie des tétaniques.

Les infiltrations purulentes, les fausses membranes, les foyers de nécrose, avec ou sans œdème, que l'on observe au niveau de la plaie des tétaniques, sont autant de lésions qui ne sont pas sous la dépendance du bacille de Nicolaier. Ce sont les germes associés qui occasionnent ces altérations, dont l'importance est telle que de la présence ou de l'absence de ces lésions on peut pronostiquer le tétanos chez un animal inoculé avec de la terre.

Ces altérations, à physionomies si diverses, se caractérisent toujours par un afflux leucocytaire considérable. C'est précisément en absorbant toute l'activité phagocytaire de ces leucocytes attirés par chimiotaxie positive, que les microbes d'association vont favoriser le développement des germes du tétanos. La plupart des leucocytes sont mortifiés par les substances solubles des bactéries vulgaires, les autres sont remplis par les microbes qu'ils ont englobés. Ces spores tétaniques laissés intacts par les leucocytes occupés ailleurs, peuvent dès lors facilement germer.

Les expériences de MM. Vaillard et Vincent avaient déjà montré comment les spores du tétanos, qui seules ne pouvaient germer, végétaient, au contraire, et provoquaient la maladie, lorsqu'elles étaient accouplées au *microbacillus prodigiosus*. Dans ces conditions, au point d'inoculation, on ne trouve plus trace des millions de *microbacillus prodigiosus* injectés, sauf dans les leucocytes; entre ces cellules on trouve, par contre, en abondance les bâtonnets du bacille tétanique, en voie de multiplication. Les phagocytes ont uniquement englobé le microbe vulgaire, laissant aux spores du tétanos le temps de germer. « Le leucocyte n'est pas guidé par un mobile conscient, mais par une véritable attraction d'ordre purement chimique ou physique; il va à ce qui l'attire le plus, et, dans le cas particulier, ce n'était vraisemblablement pas l'agent pathogène ».

Par une association aux spores tétaniques, soit de bacilles de Friedlander, soit de *staphylococcus pyogenes aureus*, soit de streptocoque, soit de *bacillus subtilis*, MM. Vaillard et Vincent n'ont pu provoquer le tétanos. Nous avons déjà vu que certains microbes ont seuls la propriété de faciliter l'évolution de l'agent pathogène dans les tissus. L'action des bactéries favorisantes est si spéciale, que certaines d'entre elles, comme l'ont montré MM. Vaillard et Rouget, peuvent aider au développement du tétanos chez le cobaye mais non chez le lapin. « Ce dernier détail, disent ces expérimentateurs, autorise à penser que la matière infectante n'agira peut-être pas d'une manière égale sur tous les êtres susceptibles de contracter le

tétanos. Une terre qui donne la maladie au cobaye et au lapin ne la provoque peut-être pas chez l'homme ; les microbes qu'elle contient peuvent être pathogènes favorisants pour l'un et non pour les autres ».

Les travaux de M. Vaillard, dont nous n'avons fait que suivre les descriptions, nous ont donc montré tout le rôle dévolu aux associations microbiennes dans l'étiologie du tétanos naturel et expérimental. Le fait a un intérêt capital au point de vue de l'histoire générale des maladies parasitaires ; il nous enseigne à l'évidence la nécessité de la symbiose pour la genèse de certaines infections ; il nous dévoile l'un des mécanismes pris en jeu, qui est ici la paralysie de l'un des processus de défense les plus importants de l'organisme La connaissance de ces associations importe encore à la pratique. Il est vraisemblable, comme le font remarquer MM. Vaillard et Rouget, qu'une antisepsie rigoureuse des plaies réduira au minimum les chances d'infection tétanique. Les antiseptiques agiront sur les microbes d'association, non sur les spores tétaniques, dont la résistance est supérieure aux moyens dont on dispose. Eliminer ces germes vulgaires, ce sera réduire leurs propres forces, les spores qui deviendront dès lors la proie facile des phagocytes.

Vibrion septique. — M. Besson [1] a montré que les associations microbiennes jouaient dans la pathogénie des infections déterminées par le vibrion septique un rôle analogue à celui décrit par M. Vaillard dans l'infection tétanique. Ces faits nous expliquent la rareté relative du tétanos et de la gangrène gazeuse, malgré l'ubiquité des microbes qui les provoquent ; ils nous expliquent également la diminution si flagrante des cas de gangrène gazeuse depuis l'emploi des antiseptiques qui détruisent les bactéries favorisantes et livrent sans défense les spores aux phagocytes.

Gangrène. — Dans les foyers de gangrène vulgaire, comme dans les épanchements putrides, on trouve toujours une flore bactérienne des plus variées, composée de microbes aérobies et anaérobies, difficiles à isoler les unes des autres. Ces constatations semblent nettement indiquer que les processus gangréneux sont le fait de microbes toujours associés. Les recherches les plus attentives ont porté sur la gangrène pulmonaire, sur les pus fétides de pleurésies, d'appendicites, de mastoïdites.

[1] Besson ; *Contribution à l'étude du vibrion septique. Ann. de l'Institut Pasteur*, 1895, pag. 179.

Dans les foyers sphacélés du poumon ou dans les épanchements putrides de la plèvre, M. Netter[1] a trouvé de nombreux bâtonnets ou des filaments associés aux *micrococcus tetragenes*, au streptocoque et aux staphylocoques pyogènes, au bacille que Lœffler a rencontré dans la diphtérie des veaux, au leptothrix, à des colibacilles, au spirochaète denticulé, à des sarcines, tous microbes que l'on retrouve à l'état normal dans la cavité buccale.

Roger et Comte[2], dans le pus d'une pleurésie putride, ont constaté les microbes les plus divers et, parmi eux, un bacille ovalaire présentant les plus grandes analogies avec le bacille du choléra des poules.

Dans le pus d'une pleurésie putride observé avec M. Nobécourt[2], nous avons coloré des bacilles de dimensions les plus variées, de longs filaments, des diplocoques isolés, des streptocoques, des staphylocoques. L'inoculation du pus de cette pleurésie du cobaye détermina une suppuration gangréneuse, d'où l'on isola en grande abondance des colonies de *proteus*. Un grand nombre de tubes de gélose ou de bouillon largement ensemencés avec le pus provenant directement de l'épanchement, restèrent stériles, malgré leur mise à l'étuve. C'est avec grande peine que nous avons obtenu quelques colonies banales sur certains de ces tubes. Ce développement précaire contraste avec la richesse des germes colorés directement.

Semblable constatation avait déjà été faite par MM. Veillon et Zuber[3], avec des pus fétides. Pour ces auteurs, les microbes ne seraient pas morts comme pourraient le faire penser les cultures aérobies ; après ensemencement sur milieux mis à l'abri du contact de l'air, on assisterait, au contraire, à un riche développement de cultures anaérobies. C'est là, sans aucun doute, une des raisons du fait que nous venons de signaler, mais ce n'est pas la raison unique. Nous avons vu combien était faible en milieux aérobies le développement de germes dont la culture est, en général, si facile, tels que les staphylocoques ou les streptocoques. Nous avons pu, de plus, constater que, un et deux jours après la ponction, le liquide ensemencé, même à doses énormes, sur bouillon et sur

[1] Netter ; *Traité de Médecine*, tom. IV, pag. 1059.

[2] Roger et Comte ; *Infection secondaire post-rubéolique d'origine intestinale ; hépatite, périhépatite, pleurésie putride. Presse méd.*, 1897, pag. 189.
Widal et Nobécourt ; *Pleurésie putride sans gangrène du poumon ni de la plèvre*. Soc. méd. des Hôpitaux, 3 décembre 1897.

[3] Veillon et A. Zuber ; *Sur quelques microbes strictement anaérobies et et leur rôle dans la pathologie humaine. Bulletin de la Société de Biologie*, 6 mars 1897, pag. 253.

gélose, ne prêtait plus au développement d'aucun germe. On ne peut donc se défendre de l'idée que ce liquide putride était doué de qualités énergiquement bactéricides pour certains microbes qu'il contenait.

Si en milieux aérobies nous n'avons pu cultiver que difficilement des streptocoques et des staphylocoques, par contre, dans notre cas, en milieux anaérobies, en même temps que ces microbes nous avons obtenu des bacilles que nous ne sommes pas parvenus à isoler à l'état de pureté.

Dans 23 cas de suppurations gangréneuses ou fétides (appendicites, abcès cérébraux, gangrène pulmonaire, suppuration pelvienne, bartholinite), MM. Veillon et Zuber ont surtout constaté des microbes strictement anaérobies; pour eux la fétidité de la collection serait constamment liée à la présence de ces organismes ; les microbes vulgaires tels que streptocoques, staphylocoques, colibacilles, n'auraient qu'un rôle accessoire.

L'analyse bactériologique révèle donc l'association microbienne dans le processus de la gangrène, mais l'analyse expérimentale n'a pas encore pénétré le mécanisme de cette symbiose.

Infection puerpérale. — Les infections à streptocoques, l'infection puerpérale, en particulier, doivent parfois leur développement à des phénomènes de symbiose. Une coupe intéressant la muqueuse de l'utérus d'une femme morte d'infection puerpérale, montre à la surface, du côté de la cavité, des microcoques et des bâtonnets nombreux et de formes variées. Or, les chaînettes seules pénètrent dans le muscle utérin par les fentes lymphatiques ou les veinules, tandis que les autres organismes restent à la surface de la muqueuse. Il suffit, pour s'en convaincre, de jeter un coup d'œil sur une planche annexée à notre thèse [1]. Parmi les microbes disséminés à la surface de la muqueuse, certains ont pu voir une action favorisante sur le développement du streptocoque. M. Achalme a montré comment l'injection de peptone putréfiée augmente la virulence d'un streptocoque inoculé à un lapin. Chez la nouvelle accouchée, les caillots et les détritus qui encombrent la cavité utéro-vaginale, constituent un excellent milieu de culture pour les bactéries de la putréfaction ; les lochies fétides sont souvent pour le clinicien le témoin d'une infection puerpérale, elles sont dues au développement de bactéries dont la présence a pu exalter la virulence des streptocoques.

[1] F. Widal ; *Etude sur l'infection puerpérale, la phlegmatia alba dolens et l'érysipèle*. Thèse de Paris, 1889, pag. 23.

Pour Menge[1], les saprophytes vulgaires du vagin, adaptés depuis longtemps à ce milieu spécial, seraient sans cesse prêts à réfréner le développement d'autres microbes introduits accidentellement. Cet antagonisme serait un facteur de premier ordre dans le mécanisme de l'auto-aseptisation du vagin. Très nombreux d'abord, les microbes introduits artificiellement (bacille pyocyanique, streptocoque, staphylocoque), ne tardent pas à disparaître, de sorte qu'au bout d'un temps plus ou moins long, le vagin ne présente plus un seul des micro-organismes introduits. Mais il faut savoir que dans le vagin de la parturiante les conditions de la concurrence vitale sont complètement changées ; les traumatismes de l'accouchement ont pu modifier les organes de la défense. N'oublions pas, d'autre part, que le streptocoque peut faire partie de la flore vaginale normale, une fois sur onze, d'après notre statistique personnelle. Certaines femmes portent donc en elles de quoi faire l'infection puerpérale, par simple exaltation d'un de leurs saprophytes vulgaires. La mise en train doit souvent être due à des associations bactériennes.

Choléra. — C'est au secours de divers microbes que le vibrion cholérique doit de pouvoir s'installer dans l'intestin et y sécréter sa toxine. La découverte de ce fait est due à M. Metschnikoff.

L'inoculation sous-cutanée et surtout intra-péritonéale de vibrions virulents amène la mort du cobaye par infection. On sait toute l'importante accordée par Koch à la péritonite cholérique chez cet animal pour établir le diagnostic des vibrions. Le choléra intestinal dont les symptômes relèvent d'une intoxication générale de l'organisme par les bacilles cantonnés dans le tube digestif, est par contre, très difficile à réaliser expérimentalement. M. Metschnikoff. n'avait eu que des insuccès, en faisant ingérer des cultures pures de vibrion à des cobayes, et cependant les germes passaient dans l'intestin, car il les retrouvait dans les selles.

M. Metschnikoff s'est demandé s'il n'y avait pas dans l'intestin des microbes, capables de favoriser ou d'empêcher l'infection par le bacille du choléra. Des recherches faites *in vitro* sur milieux nutritifs lui apprirent d'abord que deux espèces de sarcines et une torula blanche favorisaient plus particulièrement le développement des vibrions. M. Metschnikoff chercha dès lors si l'action favorisante de ces microbes associés s'exerçait également dans le tube digestif ; il prit comme animal réactif pour ses expériences le lapin nouveau-né.

[1] Menge ; *Deutsche Med. Wochenschrift*, 15, 22, et 29 novembre 1894.

La flore intestinale des jeunes lapins, nourris uniquement du lait maternel, est assez pauvre et peut être considérée comme négligeable. On ne voit succomber à un choléra intestinal que la moitié de ces animaux à qui on a fait ingérer par la bouche une culture de bacilles de Massaouah.

Par contre, si on fait ingérer dans les mêmes conditions à de jeunes lapins d'abord une culture des trois microbes favorisants, sarcines et torula blanche, puis une culture de vibrions cholériques, on voit succomber 20 animaux sur 22, en un temps variant de vingt-quatre à cent-vingt heures. Les symptômes et les lésions du choléra expérimental ainsi produits ont été étudiés avec le plus grand soin par M. Metschnikoff.

Remarquons que dans les selles on trouve presque uniquement des vibrions cholériques ; les microbes favorisants semblent disparaître lorsque la maladie a éclaté.

De très petites quantités de vibrions et de microbes favorisants suffisent à donner la maladie. En donnant à manger le vibrion cholérique et les microbes favorisants à quelques-uns seulement des petits lapins d'une nichée, M. Metschnikoff a vu les autres prendre spontanément le choléra. La contamination s'est faite alors par les mamelles de la mère, souillées par quelques microbes laissés par les petits.

M. Renon [1] a fait voir récemment l'action favorisante du colibacille sur le bacille-virgule.

Les jeunes cobayes sont plus résistants que les lapins à l'ingestion du vibrion cholérique et des microbes favorisants. Cette immunité relative contre le choléra intestinal est sans doute en raport avec leur genre de vie. Presque immédiatement après leur naissance, ils commencent à se nourrir de végétaux ; leur flore intestinale s'enrichit ainsi et des microbes empêchants doivent souvent entraver l'éclosion de la maladie.

Nous verrons d'ailleurs, dans un des chapitres suivants, comment M. Metschnikoff a pu montrer, par des expériences analogues à celles rapportées plus haut, l'action empêchante de certains germes sur le développement du vibrion cholérique dans l'intestin des jeunes lapins.

[1] Renon : *Action du coli-bacille sur le bacille virgule.* Société de Biologie, 1er mai 1897, pag. 417.

Du rapport étiologique entre le choléra nostras et le choléra Indien. Archives générales de Médecine, juillet 1897, pag. 27.

Les recherches sur le rôle des associations microbiennes dans la pathogénie du choléra aident à l'éclaircissement de faits restés obscurs dans l'épidémiologie de la maladie, depuis même la découverte du vibrion spécifique de Koch.

La présence des vibrions cholériques dans les matières fécales des personnes saines n'est pas un fait rare et prouve que ce microbe peut traverser certains organismes sans y occasionner de dommages. L'immunité classique d'une ville comme Versailles n'est pas due à l'impossibilité, pour le vibrion cholérique, de vivre dans l'eau d'alimentation de cette ville, puisque ce vibrion y a été retrouvé par M. Sanarelli. Le même auteur a retiré le vibrion de l'eau de la Seine près de Saint-Cloud, à une époque où il n'y avait pas d'épidémie dans cette localité.

On doit donc admettre comme certain, dit M. Metschnikoff, que le vibrion du choléra peut pulluler dans les eaux des localités constamment ou temporairement indemnes contre cette maladie, et que par conséquent l'immunité locale ne peut être expliquée par l'impossibilité où serait le microbe spécifique de vivre dans ces localités.

Les recherches de M. Metschnikoff ont encore établi que l'immunité des habitants des localités indemnes contre le choléra n'était pas due à un état de vaccination inconsciente et permanente ; le sang de ces habitants ne se distingue par aucune propriété particulière préventive, vis-à-vis de l'infection cholérique.

Ce sont les microbes favorisants et empêchants des organes digestifs qui jouent un rôle des plus importants dans le choléra, maladie due à l'action spécifique du bacille-virgule. Leur intervention, conclut M. Metschnikoff, permet d'expliquer des faits d'épidémiologie qui semblaient être en désaccord avec la théorie du bacille-virgule et surtout l'influence du temps et des lieux incontestable dans le développement des épidémies. « L'eau contaminée a pu importer des microbes cholériques, sans que ceux-ci amènent le choléra par suite de l'obstacle des microbes empêchants. Lorsque la flore des voies digestives est favorable pour le vibrion cholérique, l'extension épidémique du fléau est facile ; dans le cas contraire, il ne se produit que des cas isolés. Les influences microbiennes peuvent expliquer également des cas de choléra développés, à la suite de l'absorption de certaine nourriture qui, par elle-même, ne sert pas de véhicule au vibrion cholérique. Ainsi on a observé que des fruits, une bière mauvaise, etc., provoquaient des explosions cholériques ».

Fièvre jaune. — C'est par un phénomène de commensalisme analogue que s'expliquerait, pour M. Sanarelli [1], le mode de propagation de la fièvre jaune à bord des navires. C'est dans la cale des bâtiments vieux et usés, à ouvertures trop étroites, que se conserve le bacille ictéroïde. Les moisissures abondent dans ce milieu où elles trouvent l'humidité, la chaleur, l'obscurité, le manque d'air, toutes conditions favorables à leur développement. Or, les expériences de M. Sanarelli ont précisément démontré que les moisissures favorisent la réviviscence et la multiplication des microbes ictéroïdes semés dans leur voisinage. Cet étrange phénomène, dit M. Sanarelli, est peut-être la cause principale de l'acclimatation facile de la fièvre jaune à bord des navires. La légendaire chaleur humide, le manque de ventilation, seraient, ajoute-t-il, des conditions directement favorables au développement des moisissures et indirectement favorables à la vitalité des bacilles ictéroïdes.

Tous les faits d'association bactérienne que nous venons de citer n'aboutissent pas à l'infection mixte proprement dite. Nous avons vu jusqu'ici les microbes favorisants aider simplement à la mise en train d'une infection spécifique.

Dès que le bacille de Nicolaïer commence à se développer, dès que le vibrion de Koch commence à révéler son pouvoir cholérigène, les microbes favorisants ont accompli leur mission ; ils s'effacent pour laisser toute la place aux microbes spécifiques, qui, dès lors, commandent seuls le processus tétanique ou le processus cholérique. D'autres microbes pourront, dans le cours de la maladie, s'associer à eux pour constituer alors des infections mixtes ou des infections combinées.

Les découvertes bactériologiques nous ont décelé l'agent pathogène d'un grand nombre de maladies infectieuses, mais il faut reconnaître que, jusqu'en ces derniers temps, elles n'avaient jeté aucune lumière sur un grand nombre de faits d'épidémiologie. Ce que l'observation nous a appris sur le mode d'installation et de propagation de certaines maladies, semble souvent en désaccord avec ce que nous savons de leurs germes spécifiques. M. Vaillard et M. Metschnikoff viennent de soulever un coin du voile qui recouvre ces questions et déjà nous entrevoyons tout ce que la connaissance des associations bactériennes pourra apporter d'éclaircissements à l'étiologie, encore si confuse, de certaines infections.

L'histoire des fermentations, auxquelles est toujours ramené qui-

[1] Sanarelli ; *Etiologie et pathogénie de la fièvre jaune. Annales de l'Institut Pasteur*, 1897, pag. 673.

conque se préoccupe d'infection, nous prouve combien peut être étroite la localisation de la flore microbienne propre à certaines régions. M. Duclaux [1] a constaté que les fromages de Brie préparés d'après le même procédé, mais dans d'autres localités que la Brie, y réussissent moins bien, même quand on s'est servi comme semence des cayets de paille provenant de la Brie et renfermant les microbes de cette région. Il faut, sans doute, en chercher la raison dans ce fait que les microbes sont alors supplantés par les représentants de la flore de la nouvelle localité où l'on a opéré. Semblables réflexions sont applicables à la fabrication des vins. « Une fermentation mise en train avec un mélange de deux levures, dit M. Duclaux, marche mieux qu'avec une seule et donne un produit de saveur et de bouquet différents ».

Le goût de terroir, qui a toujours flatté le palais de l'homme et que l'on exploite journellement dans les fermentations industrielles, est donc souvent le résultat d'associations microbiennes.

La méthode comparative nous montre comment, dans la nature, les rapports que peuvent présenter entre eux, plantes et animaux, règlent l'apparition des diverses espèces dans certains districts. Darwin [2], pour ne lui prendre que cet exemple, dit que la présence des chats dans une localité peut être la cause de l'abondance de certaines plantes, de la pensée et du trèfle rouge, par exemple. Formulée ainsi, cette proposition a plus l'air d'une énigme que d'une constatation scientifique. Suivons Darwin, il nous apprendra que le bourdon est presque indispensable, en Angleterre, à la fécondation du trèfle et de la pensée, parce que les autres insectes du genre abeille ne visitent pas ces fleurs. Or le nombre des bourdons, dans un district quelconque, dépend du nombre des mulots qui détruisent les nids de ces insectes, et chacun sait que le nombre des mulots dépend essentiellement de celui des chats. Voilà donc les souris et les abeilles qui nous apparaissent comme des intermédiaires imprévus entre le chat et une fleur, telle que la pensée. Et combien ce problème doit être simple, si on le compare aux associations innombrables de microbes empêchants ou favorisants qui règlent sans doute l'apparition de diverses épidémies suivant les temps et suivant les lieux !

[1] Cité par M. Metschnikoff. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1894, pag. 587.

[2] Darwin ; *L'origine des espèces*, traduction Barbier, pag. 79.

III.

LES INFECTIONS MIXTES.

Des germes vulgaires, en s'associant au microbe spécifique, dès le début de la maladie, peuvent changer l'évolution normale de l'affection ; la physionomie morbide peut varier suivant la nature des germes surajoutés.

Fièvre typhoïde. — La fièvre typhoïde nous offre des exemples multiples de semblables associations.

Le pneumo-typhus est offert depuis longtemps à la méditation des cliniciens. La maladie débute par des symptômes combinés de pneumonie et de fièvre typhoïde.

La pneumonie évolue à peu près suivant le cycle qui lui est habituel, et, pendant que l'hépatisation pulmonaire entre en résolution, la fièvre typhoïde continue à suivre son cours. Gerhardt, Lépine, Grasset, ne voient dans le processus pulmonaire initial qu'une localisation typhique. M. Grasset[1] soutient que le pneumo-typhus s'observe surtout lorsque la constitution médicale prête à l'éclosion des maladies respiratoires. Galissard, de Marignac et Castex, soutenaient déjà que la pneumonie initiale était une maladie surajoutée.

La bactériologie n'a pas encore résolu ce problème posé par la clinique. Le pneumo-typhus n'a pas la gravité que l'on pourrait attendre d'un tel cumul morbide ; les autopsies sont rares, et nous attendons encore les investigations bactériologiques irréprochables qui trancheront la question.

Nous sommes mieux renseignés sur la bactériologie des complications pulmonaires, pneumonies ou broncho-pneumonies qui surviennent au cours ou au déclin de la dothiénentérie. Avec M. Chantemesse[2], nous avons retrouvé, il y a longtemps déjà, le bacille d'Eberth, dans le poumon des typhiques ; d'autres expérimentateurs ont constaté d'autres germes.

M. Netter a isolé des foyers pulmonaires, le pneumocoque, le

[1] Grasset ; *Les pyrexies pneumoniques*. Leçons de Clin. méd. 1891, pag. 9.

[2] Chantemesse et Widal ; *Recherches sur le bacille typhique et l'étiologie de la fièvre typhoïde. Archives de Physiologie*, avril 1887.

streptocoque, le staphylocoque, le bacille de Friedlander. Karlinski[1] a ponctionné le poumon avant la mort, chez huit typhiques présentant des complications pulmonaires. Il a trouvé le bacille typhique quatre fois (deux fois à l'état pur, deux fois associé au streptocoque) ; il a isolé le pneumocoque deux fois, le streptocoque quatre fois, le staphylocoque jaune une fois.

La fièvre typhoïde et la grippe parfois se juxtaposent et évoluent parallèlement. M. Potain[2] a insisté sur cette combinaison. Pour Hanot[3], c'est la grippe qui commence, et elle persiste souvent après la fièvre typhoïde. On trouvera réunis dans la thèse récente d'Ombredane[4] les documents épars sur l'infection typho-grippale.

Il serait intéressant, dans des cas semblables, pour assurer le double diagnostic, de rechercher à la fois le bacille de la grippe et la réaction agglutinante typhique.

Nous avons déjà dit comment la fièvre typhoïde et le paludisme pouvaient s'influencer réciproquement en évoluant chez le même sujet. La recherche de l'hématozoaire et le sérodiagnostic pourront peut-être, dans certains cas, permettre d'affirmer la combinaison des deux infections.

La fièvre typhoïde survenant chez un tuberculeux donne, en général, un coup de fouet à la maladie première ; elle révèle même parfois la bacillose jusque-là latente. Kiener, Sarda et Villard[5] ont rapporté un cas où l'autopsie avait permis de constater des lésions concomitantes de granulie et de fièvre typhoïde.

On a publié dans ces derniers temps un certain nombre d'observations où le sérodiagnostic a permis de dépister, pendant la vie, l'association de la fièvre typhoïde et de la tuberculose ; les plus saisissantes sont dues à MM. Guinon et Meunier[6], à MM. Chantemesse et Ramond[7], à M. Comby[8], à M. Galliard.

J'ai suivi récemment, avec M. Nobécourt, un malade entré dans

[1] Karlinski ; *Fortschr. fur Med.*, Bd. VII, 1889, n° 18.

[2] Potain ; Clinique publiée par la *Gazette des Hôpitaux*, avril 1881.

[3] Hanot ; *Début de la fièvre typhoïde. Semaine médicale*, 1894, pag. 509.

[4] Ombrédane ; *Grippe et fièvre typhoïde. Etude sur l'infection typho-grippale.* Thèse de Montpellier, 1897.

[5] Kiener, Sarda et Villard ; *Revue de Médecine*, 1893, pag. 650.

[6] Guinon et Meunier ; *Fièvre typhoïde et tuberculose aiguë associée*, etc. Soc. méd. des Hôp , 2 avril 1897.

[7] Chantemesse et Ramond ; *Coïncidence de tuberculose et de fièvre typhoïde. Séro-diagnostic positif.* Soc. méd. des Hôpitaux, 18 juin 1897.

[8] Comby, *Id.*

mon service, avec des hémoptysies abondantes survenues au début d'une fièvre typhoïde que le sérodiagnostic avait permis d'affirmer. Cet homme guérit de sa fièvre typhoïde. Les lésions du sommet, à peine appréciables au début de la maladie, étaient devenues ulcéreuses pendant la convalescence. La dothiénentérie avait pris cet homme tuberculeux et l'avait laissé phtisique. Nous sommes donc loin de l'antagonisme invoqué par certains auteurs.

La fièvre typhoïde et le choléra peuvent, par exception, évoluer simultanément chez le même individu. Chez un cholérique tant les selles contenaient de vibrions, Girode [1], a observé, au déclin de la maladie, l'évolution d'une fièvre typhoïde ataxo-adynamique. A l'autopsie l'intestin était ulcéré et la rate donna des cultures de bacilles typhiques.

La bactériologie nous a appris à connaître les associations du bacille typhique avec le streptocoque, le staphylocoque, le colibacille.

L'infection combinée par le bacille typhique et le streptocoque peut être mixte d'emblée ; le plus souvent, l'infection streptococcique est secondaire et survient dans le cours de la fièvre typhoïde.

M. Vincent [2] a fait une série d'études sur l'association du bacille typhique et du streptocoque. Il a décrit, avec M. Vaillard, une forme morbide spéciale constituée étiologiquement par la combinaison du bacille d'Eherth et du streptocoque. Par ses symptômes hybrides, par les troubles généraux, l'intensité de la fièvre, les désordres nerveux qui l'accompagnent, cette forme, dit-il, participe tout à la fois de la fièvre typhoïde et en quelque sorte de la septicémie chirurgicale. Or, dans ces cas, l'autopsie peut rester muette ; et l'examen bactériologique permet seul d'élucider le diagnostic ; la septicémie strepto typhique évolue sans lésions intestinales, comme en témoignent deux de ses observations, dont l'une publiée en collaboration avec M. Vaillard.

Pour M. Vincent, l'association du streptocoque et du bacille d'Eberth jouerait un rôle singulièrement fréquent dans la pathogénie de la mort dans la fièvre typhoïde. Dans sa première statistique,

[1] Girode ; *Choléra et fièvre typhoïde.* Société de Biologie, 27 mai 1893.

[2] Vaillard et Vincent ; *De l'infection par le bacille typhique sans lésions intestinales. Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux*, 14 mars 1890, pag. 201. — Vincent ; *Recherches bactériologiques sur l'infection mixte par le bacille typhique et le streptocoque. Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux*, 13 novembre 1891, pag, 561. — Vincent ; *Etude sur les résultats de l'association du streptocoque et du bacille typhique. Annales de l'Institut Pasteur*, 1893, pag. 131.

sur seize autopsies de typhoïdiques, cinq fois les cultures lui ont montré que la mort était due à une infection double par le bacille typhique et par le streptocoque. Il s'agissait là, sans nul doute, d'une série particulière. Deux ans plus tard, la statistique ne lui donnait plus que 6 cas d'infections mixtes sur 31 autopsies.

Dans les différentes autopsies que nous avons pratiquées, l'ensemencement des viscères, sur gélose mise ensuite à l'étude, ne nous a donné que par exception des colonies de streptocoques mélangées à celles du bacille d'Eberth. L'invasion par le streptocoque est un facteur de haute gravité au cours de la fièvre typhoïde, mais elle n'a pas, dans la léthalité de la maladie, toute l'importance qu'on avait voulu lui accorder tout d'abord.

Wassermann[1], de son côté, a insisté récemment sur l'association du streptocoque au bacille typhique. D'après lui, le pouls du malade serait, dans ce cas, plus fréquent et les oscillations de la température plus marquées. Bactériologiquement, l'association se révélerait par l'apparition du streptocoque dans le sang. Je n'ai pu isoler qu'une seule fois le streptocoque dans le sang d'un typhique.

M. Vincent a montré expérimentalement que le streptocoque favorise et exalte l'infection par le bacille typhique chez le lapin. L'inoculation dans la veine marginale d'un-demi centim cube du mélange des deux germes, tue le lapin, alors que l'inoculation de chacun de ces microbes, faite séparément et à la même dose, est sans effet sur cet animal.

Le rôle favorisant est joué surtout par les toxines. Nous avons pu, avec M. Chantemesse, déterminer la mort des animaux par infection typhique, en les inoculant simultanément avec du bacille d'Eberth et une culture stérilisée de streptocoques.

En insérant sous la peau d'un lapin des cellules de Ziegler ou des tubes capillaires remplis d'un mélange de bacilles typhiques et de streptocoques atténués, M. Vincent a pu constater que l'infection mixte correspondait à une diminution de la réaction phagocytaire.

Le staphylocoque est surtout un agent banal d'infection secondaire au cours de la dothiénentérie. Nous aurons à étudier, dans le chapitre suivant, la plupart des méfaits qu'il occasionne chez les typhiques.

Pennato[2] a rapporté récemment quelques cas d'infection mixte à staphylocoques et à bacilles d'Eberth. Comme Druschettini, il

[1] Wassermann; *Charité Annalen*, tom. XIX.

[2] Papinio Fennato ; *Contributo allo studio delle associazioni microbiche nel l'ileo-tifo. Gazetta degli ospedali e delle clir iche.* 1898, nº 10, pag. 100.

conclut à la bénignité de l'association avec le staphylocoque blanc et considère que la présence du staphylocoque doré dans le sang implique un pronostic très grave.

Le coli-bacille joue un rôle important dans les complications diverses de la dothiénentérie. La virulence de ce bacille est exaltée dans l'intestin des typhiques,et les ulcérations de la muqueuse sont autant de portes ouvertes à sa pénétration dans l'organisme.

Sanarelli[1] pense que le coli-bacille a une grande part dans les complications diverses de la maladie ; pour lui, on attribuerait souvent au bacille typhique des méfaits dont le coli est responsable. Expérimentalement, Sanarelli a montré comment la toxine typhique exalte la virulence des coli-bacilles saprophytes. On sait que, pour cet auteur, la fièvre typhoïde n'est pas plus une maladie de l'intestin que la variole n'est une maladie de la peau ; la fièvre typhoïde pour lui serait une infection du système lymphatique. L'absence de bacilles d'Eberth dans les déjections des typhiques était le seul argument tiré de l'observation humaine, sur lequel s'appuyait Sanarelli pour soutenir son opinion. Or, depuis la publication de son travail, les idées ont changé sur ce point. Les patientes recherches de M. Wathelet[2] ont montré que, même avec les méthodes usuelles, on pouvait surprendre le bacille typhique par exception dans les selles, et enfin la méthode d'Elsner est venue nous apprendre qu'il n'avait manqué qu'un perfectionnement de la technique, pour découvrir la fréquence du bacille typhique dans les selles.

Pour M. Sanarelli, les poisons secrétés par le bacille d'Eberth dans les tissus lymphatiques seraient repris par la circulation et amenés par elle jusqu'aux muqueuses qui s'enflamment à leur contact ; ainsi se produirait au niveau de l'intestin une entérite desquamative aiguë. La toxine typhique n'exalterait pas seulement la virulence des coli-bacilles contenus dans l'intestin, mais encore ceux déposés artificiellement dans une cavité comme celle de l'utérus. Avant d'injecter la toxine typhique sous la peau d'un cobaye femelle, Sanarelli introduit une culture de coli-bacille à l'aide d'une sonde dans la cavité utérine. Le bacille qui reste inactif chez l'animal témoin devient très virulent chez le cobaye femelle, dont la muqueuse utérine est très congestionnée.

[1] Sanarelli ; *Etude sur la fièvre typhoïde expérimentale. Annales de l'Institut Pasteur*, 1894, pag. 193 et 353.

[2] Wathelet ; *Recherches bactériologiques sur les déjections dans la fièvre typhoïde. Annales de l'Institut Pasteur*, 1895, pag. 252.

C'est en raison de son accroissement de virulence et en raison de la desquamation épithéliale de l'intestin, que le colibacille se répandrait rapidement dans les glandes, dans la sous-muqueuse, dans le péritoine et même dans le sang. Après injection de toxine, le coli envahit la cavité péritonéale, si la mort est seulement retardée au delà de vingt heures.

Nul doute que, sous l'influence de l'intoxication typhique, les colibacilles de l'intestin puissent acquérir de la virulence, comme le font beaucoup de nos saprophytes sous l'influence d'infections diverses; nul doute, également, que le colibacille n'occasionne fréquemment chez le typhique des infections secondaires, pour les raisons que nous avons données plus haut, mais les recherches bactériologiques faites sur l'homme montrent que le colibacille ne joue pas dans la fièvre typhoïde le rôle prépondérant que lui a accordé Sanarelli, en s'appuyant sur des données expérimentales. A l'autopsie des typhiques, on trouve parfois le colibacille dans la rate, mais le plus souvent, alors même que l'ensemencement est fait vingt-quatre ou même trente heures après la mort, on isole le bacille d'Eberth, sans trouver de colonies de colibacilles ; on dirait même, dans certains cas, que l'installation du bacille typhique dans la rate a empêché l'invasion de cet organe par le colibacille après la mort. D'autre part, tous ceux qui ont pratiqué la ponction de la rate, pendant la vie chez les typhiques, sont unanimes à reconnaître la fréquence avec laquelle on en isole le bacille d'Eberth. Je ne sache pas qu'il ait été jusqu'ici publié d'observations dans lesquelles il soit dit que l'on ait isolé de colibacille, à la suite de ces ponctions. Si de tels faits existent, ils doivent donc être tout à fait exceptionnels.

Diphtérie. — La diphérie est peut-être la maladie dans laquelle les infections mixtes jouent le rôle le plus important. Leur connaissance intéresse le pronostic, la prophylaxie et la thérapeutique.

Le streptocoque et les staphylocoques sont les germes le plus souvent associés, ceux avec lesquels le bactériologiste a le plus souvent à compter dans l'examen des fausses membranes diphtériques.

Klebs et Lœffler avaient déjà remarqué l'angine diphtérique polymicrobienne, qu'ils séparaient de l'angine diphtérique pure.

MM. Roux et Yersin[1] avaient montré qu'on pouvait rendre toute sa virulence à un bacille diphtérique atténué en l'associant au streptocoque et en inoculant le mélange à des cobayes.

[1] Roux et Yersin,

MM. Grancher et Barbier[1] ont établi une distinction clinique entre la diphtérie pure toxique et la diphtérie associée.

L'accord est fait aujourd'hui sur la gravité de la plupart des associations; cette gravité subsiste encore malgré l'intervention de la sérothérapie. Les statistiques de MM. Roux, Martin et Chaillou sont éloquentes à ce sujet.

La statistique de MM. Martin et Chaillou dressée avant l'application de la sérothérapie, donnait les chiffres suivants :

Sur 44 angines diphtériques pures, 34 ont guéri; les 10 autres ont succombé; sur 14 observations d'angines diphtériques avec streptocoque, 13 se sont terminées par la mort. Dans 5 cas d'angine diphtérique à staphylocoque, la maladie s'est terminée par la mort.

Dans une statistique prise depuis l'intervention de la sérothérapie, voici les chiffres obtenus par MM. Roux, Martin et Chaillou :

Sur 120 cas d'angine diphtérique pure, 9 morts seulement, sur 24 cas d'angine diphtérique associée au streptocoque, 21 morts ; 5 angines diphtériques avec association staphylococcique ont toutes guéri.

Sans entrer dans les détails de cette statistique, nous voyons que l'association à streptocoques reste toujours la plus grave.

Pour dire qu'il y a association avec le streptocoque il faut, comme l'ont dit MM. Martin et Chaillou, qu'après 24 heures on trouve sur les tubes de sérum deux sortes de colonies bien distinctes ; les unes, en général plus abondantes et nettement diphtériques, les autres beaucoup plus petites présentant un fin pointillé entre les premières. A l'examen microscopique, les grosses colonies sont formées par des bacilles diphtériques et les petites colonies par des streptocoques. Ce sont là des détails de technique sur lesquels on ne saurait trop insister, car ils semblent avoir été oubliés parfois par certains bactériologistes qui ont conclu trop facilement à des diphtéries associées au streptocoque. On peut toujours, en effet, retrouver à volonté le streptocoque sur les tubes ensemencés avec les fausses membranes diphtériques; il suffit, pour cela, d'ensemencer des tubes de gélose, en même temps que des tubes de sérum; sur gélose, après 24 heures d'étuve, on trouve toujours des colonies de streptocoque. Nous avons vu, en effet, avec M. F. Bezançon[1] que, par ce procédé de l'ensemencement sur gélose, on trouve, le streptocoque dans la bouche de tous les sujets sains ou malades et que l'ensemencement sur sérum permet de constater parfois quelques

[1] F. Widal et F. Bezançon; *Nécessité d'une révision des angines dites à streptocoques*. Société médicale des Hôpitaux, 13 mars 1896.

colonies discrètes de streptocoques. La confluence des colonies de streptocoques sur tubes de sérum est donc la seule indication possible d'une diphtérie associée à streptocoques ; encore est-il que la limite qui indique la gravité de cette confluence est souvent difficile à préciser.

Les éléments tirés de la morphologie des caractères biologiques sont sans valeur pour distinguer les streptocoques isolés. Un même échantillon de ce microbe subit sans cesse des modifications imprévues, et nous avons vu souvent, avec M. Bezançon, l'aspect des cultures en bouillon et les dimensions de la chaînette se modifier à la suite d'un nouvel ensemencement sur un milieu en apparence identique.

Reste la question de virulence. Peut-on trouver un élément de différenciation entre les divers streptocoques, en recherchant le degré de virulence présenté par eux ?

M. Barbier [1], le premier, s'est préoccupé de cette question. Pour lui, c'est un streptocoque virulent, qui par symbiose avec le bacille diphtérique, amène une forme spéciale de la maladie.

La virulence résulte sans doute souvent de la symbiose ; par association, les deux microorganismes s'exaltent réciproquement. Bernheim a constaté un développement plus actif et une augmentation de virulence du bacille de Lœffler cultivé dans des cultures filtrées de streptocoques ou de staphylocoques.

Nous avons inoculé, avec M. Bezançon, dans le tissu cellulaire de l'oreille de lapins, dix-sept échantillons de streptocoques provenant d'angines diphtériques de gravité moyenne ; nous avons obtenu une fois un érysipèle bénin, une fois une paralysie tardive, une fois un petit abcès fluctuant ; dans un cas d'angine diphtérique grave, le streptocoque détermina un érysipèle grave de l'oreille de l'animal.

Pour juger de la virulence de nombreux échantillons de streptocoques, il faut inoculer avec eux des animaux de la même espèce mis toujours dans les mêmes conditions opératoires. Si les résultats obtenus à ce sujet par différents expérimentateurs sont souvent contradictoires, c'est qu'ils ont opéré, en général, sur des animaux d'espèces différentes. Au point de vue de la pratique, la recherche de la virulence par inoculation aux animaux est toujours une complication. V. Dungern [2] a soutenu récemment que le fait pour un

[1] Barbier ; *De quelques associations microbiennes dans la diphtérie. Arch. de Méd. expérim.*, 1891, pag. 361.

[2] V. Dungern ; *Die bedeutung der Mischinfection bei Diphterie. Ziegler's Beiträge.* Bd. XXI, 1.

streptocoque de se développer facilement sur sérum plaidait déjà en faveur de sa virulence.

Cornil et Balbès pensent que les streptocoques agissent peut-être parfois en déterminant une inflammation légère de la muqueuse qui permet au bacille de s'y fixer. On sait, en effet, que les bacilles de la diphtérie déposés sur la muqueuse d'un animal sain ne se développent pas, en général. Divers germes vulgaires peuvent encore s'associer au bacille de la dipthérie.

Le *proteus* a été isolé par Kühnau [1], en même temps que le bacille de Lœffler dans plusieurs cas de diphtérie grave par la mort. Ce *proteus* était très pathogène, pour les souris et les cobayes, mais l'était moins pour les lapins et les pigeons. L'inoculation de sa culture, associée à celle du bacille de la diphtérie, amenait la mort du cobaye plus rapidement que ne l'aurait fait l'inoculation de l'une ou l'autre culture isolément Pour Kühnau, chez l'homme, le bacille de la diphtérie provoquerait surtout l'apparition de lésions locales, tandis que le *proteus* occasionnerait surtout les symptômes de septicémie généralisée.

L'association du bacille de la diphtérie augmente la virulence du pneumocoque, comme l'ont montré les expériences de Myer et Garé.

De Blasi et Russo-Travali [2] ont trouvé trois fois le bacille de Löffler associé au colibacille. Les trois cas se sont terminés par la mort, et les auteurs concluent de ces faits aussi bien que de leurs expériences sur le cobaye à la gravité de cette association.

Le *saccharomyces albicans* peut se trouver associé au bacille de Löffler dans les fausses membranes diphtériques.

S'appuyant sur une statistique de 500 cas, M. Henry de Stœcklin [3] dit avoir trouvé le *saccharomyces albicans* 1 fois sur 20 cas de diphtérie. Cette association serait donc relativement fréquente, et de plus elle serait grave. Sur 10 cas, cet expérimentateur a observé 3 cas légers, 3 cas moyens et 4 cas graves, dont 2 mortels, soit une mortalité de 20 %. Dans tous ces cas, le muguet n'avait pas été diagnostiqué et personne n'avait pu reconnaître la présence du *saccharomyces albicans* par la simple inspection clinique de la gorge des malades. M. de Stœcklin a constaté expéri-

[1] Kühnau: *Zeitschr. f. klin. med.* XXXI, 5-6.

[2] De Blasi et Russo-Travali; *Associations bactériennes dans la diphtérie. Annales de l'Institut Pasteur*, 1896, pag. 387.

[3] Henry de Stoecklin; *Recherches cliniques et expérimentales sur le rôle des levûres trouvées dans les angines suspectes de diphtérie. Arch. de Méd. expérim.*, 1898, pag. 1.

mentalement que le *saccharomyces* et le bacille de la diphtérie exaltent réciproquement leur virulence par association.

En résumé, l'examen bactériologique des fausses membranes diphtériques permet de constater, à côté du bacille de Löffler, la présence de diverses espèces commensales de la bouche normale.

Ces espèces peuvent coexister sans être toujours pour cela des agents d'infection mixte. La prépondérance dans l'action synergétique appartient au streptocoque, mais, avant de conclure à l'action de ce microbe, il faut le trouver sur les tubes de sérum avec l'abondance que nous avons dite.

Le bacille de la diphtérie peut encore exalter sa virulence par association avec des parasites que nous ne savons pas encore déceler. On sait la gravité de la combinaison de la diphtérie et de la rougeole, et M. Fournier[1] a souvent constaté la sévérité de la diphtérie survenant chez les jeunes syphilitiques.

Angines non diphtériques. — Les angines non diphtériques présentent souvent des associations diversement combinées de streptocoques, de staphylocoques, de colibacilles, de proteus, de saccharomyces, etc.

Dans une angine syphilitique diphtéroïde, Hudelo et Bourges[2] ont trouvé un colibacille associé à un streptocoque et aux staphylocoques.

Dans un cas d'angine phlegmoneuse, j'ai trouvé le colibacille associé au streptocoque[3].

M. Vincent[4] vient de décrire une forme d'angine diphtéroïde, causée par un bacille fusiforme, incultivable jusqu'à présent, toujours associé dans l'exsudat, soit à un spirille, soit au streptocoque.

Pourriture d'hôpital. — Dans les lésions de la pourriture d'hôpital, M. Vincent[5] avait trouvé un bacille incultivable assez

[1] Communication orale.

[2] Hudelo et Bourges; *Recherches bactériologiques sur les fausses membranes des syphilides diphtéroïdes.* Soc. de Biol., 27 janvier 1894.

[3] F. Widal; *Angine phlegmoneuse avec coli-bacille.* Société médicale des Hôpitaux, 9 février 1894.

[4] Vincent; *Sur une forme particulière d'angine diphtéroïde.* Société médicale des Hôpitaux, 11 mars 1898.

[5] Vincent; *Sur l'étiologie et sur les lésions anatomo-pathologiques de la pourriture d'Hôpital. Annales de l'Institut Pasteur*, 1896, pag. 488.

semblable à celui qu'il vient de décrire dans l'angine diphtéroïde. Dans la pourriture d'hôpital, ce bacille était associé d'une manière inconstante et en très faible proportion à des microcoques ou à des bacilles très ténus. Par contre, comme dans l'angine, il était associé très fréquemment, 40 fois sur 47, à un spirille très fin.

Stomatite ulcéro-membraneuse. — J. Bernheim [1] a trouvé récemment, dans la stomatite ulcéro-membraneuse, un bacille offrant les plus grandes analogies avec celui décrit par M. Vincent dans certaines angines. Ce bacille se trouvait, en général, associé à des germes divers.

Pneumonie caséeuse. — En ces dernières années, une série d'observateurs ont avancé que la pneumonie caséeuse était le plus ordinairement le résultat d'une infection mixte. Cornil et Babes [2] Mosny [3], Aviragnet [4], ont trouvé dans les inflammations circum-caséeuses le bacille de la tuberculose associé à des germes vulgaires tels que le pneumocoque de Talamon-Fraenkel, le diplo-bacille de Friedländer, le streptocoque pyogène. Le premier stade de la pneumonie caséeuse serait causé par ces microbes ; sur les foyers pneumoniques ou broncho-pneumoniques ainsi produits, viendrait germer secondairement la bacille de la tuberculose, qui en occasionnerait la dégénérescence caséeuse. Marfan [5] semble se ranger à cette opinion. Ortner [6], dans un travail fait sous la direction de Weichselbaum, a étendu plus encore le rôle de l'infection mixte, au cours de la tuberculose pulmonaire. Pour lui, la tuberculose aiguë ou subaiguë des poumons, les broncho-pneumonies tuberculeuses chroniques, aussi bien que la phtisie aiguë pneumonique, seraient le résultat d'un processus mixte. Le bacille de la tuberculose ne se rencontrerait d'une façon constante et en quantité notable que dans les foyers caséeux. Quant aux broncho-pneumonies lobulaires et aux broncho-pneumonies confluentes, si fréquentes dans la phtisie chronique, elles seraient étiologiquement de vraies pneumonies causées le plus souvent par le *micrococcus pneumoniæ*. Ce

[1] J. Bernheim; *Ueber einen bakteriologischen Befund bei stomatitis ulceroso. Centralbl. f. Bakter.*, 11 février 1893, pag. 177.

[2] Cornil et Babes : *Les Bactéries*, 2e édition, 1890, tom. II, pag. 429.

[3] Mosny ; *Etude sur la broncho-pneumonie*. Thèse de Paris, 1891.

[4] Aviragnet ; *De la tuberculose chez les enfants*. Th. de Paris, 1892.

[5] Marfan : art. *Phtisie pulmonaire*, in *Traité de Médecine de Charcot, Bouchard, Brissaud*, tom. IV, 1893, pag. 748.

[6] Ortner ; *Die Lungentuberculose als Mischinfection*. Vienne et Leipzig, 1894.

microcoque pour Ortner, comme pour Kruse et Pansini, serait variable dans ses caractères et offrirait tous les intermédiaires entre le streptocoque pyogène et le pneumocoque typique. Les différentes variantes de ce microbe se rencontreraient également dans l'exsudat frais ou en voie de caséification. « Il importe donc de distinguer dans le poumon des phtisiques, dit Ortner, deux processus pathologiques : la formation de tubercules et le développement de lésions pneumoniques. Ils diffèrent au point de vue histologique aussi bien qu'au point de vue étiologique. Les lésions pneumoniques si fréquemment observées dans la phtisie pulmonaire sont engendrées par le microbe de la pneumonie, les tubercules par le bacille de la tuberculose ». Wunscheim [1] a émis une opinion analogue.

A. Fraenkel et Troje [2] soutiennent par contre que, dans la plupart des examens bactériologiques faits par eux sur des foyers d'infiltration aiguë chez des tuberculeux, ils n'ont pu mettre en évidence la présence de streptocoques ou de pneumocoques.

Straus [3] est arrivé à des résultats se rapprochant beaucoup de ceux de Fraenkel et Troje. Le plus souvent dans les foyers de broncho-pneumonie circum-tuberculeuse, il n'aurait pu déceler la présence de pneumocoques, ni de streptocoques; dans les cas exceptionnels où la culture donnait un développement de streptocoques, ceux-ci étaient généralement privés de virulence. Straus rappelle à ce propos que, si l'on injecte une culture de tuberculose des mammifères dans la trachée d'un lapin ou d'un cobaye, on provoque chez l'animal un type de broncho-pneumonie dont l'aspect est celui de la pneumonie caséeuse de l'homme. A côté de lésions essentiellement tuberculeuses telles que cellules géantes et cellules épithéliales, on observe des exsudats intra-alvéolaires, séro-fibrineux, et cependant le bacille de la tuberculose se retrouve à l'exclusion de tout autre microbe. En somme, Straus s'élève contre l'extension que l'on a essayé de donner aux infections mixtes. « Les microbes étrangers pneumocoques, streptocoques ou staphylocoques, loin d'être, dit-il, les instigateurs et le point de départ de la lésion, semblent n'intervenir, quand ils interviennent, qu'à titre d'éléments surajoutés, venant compliquer ou modifier plus ou moins le processus, foncièrement tuberculeux dans le principe, dans son évolution et par l'ensemble de ses caractères ».

[1] Wunscheim; *Die Lungentuberculose als Mischinfection Prage med. Woch.*, 1895, nº 16-18.

[2] A. Fränkel et Troje; *Ueber die pneumonische Form der acuten Lungentuberculose. Zeitschr. f. klin. med.*, 1894, Bd. 24, pag. 30 et 210.

[3] Straus; *La tuberculose et son bacille.* Paris, 1893.

Vedel [1] s'est rangé à une opinion éclectique.

Il est certain que l'alvéolite fibrineuse n'est qu'une réaction inflammatoire banale de tissu pulmonaire ; le bacille de la tuberculose, aussi bien que d'autres germes, peut occasionner l'alvéolite exsudative étudiée histologiquement par Cornil, Grancher, Renaut (de Lyon), Riel ; le bacille peut être ainsi la cause unique de certaines broncho-pneumonies tuberculeuses aiguës ou chroniques. On ne peut cependant méconnaître que l'alvéolite fibrineuse est avant tout une lésion propre au pneumocoque, comme la granulation tuberculeuse est la lésion propre au bacille de Koch. Il est donc légitime de penser que les inflammations circumtuberculeuses dont la confluence est la caractéristique des premiers stades de la phtisie aiguë pneumonique, puissent, dans certains cas, être causées par le pneumocoque ou le streptocoque. Pourquoi ces microbes ne pourraient-ils s'associer au bacille de la tuberculose dans le poumon, comme ils le font dans d'autres organes et n'occasionneraient-ils pas autour des follicules tuberculeux les lésions inflammatoires de l'alvéole qui leur sont propres? L'aspect de la lésion tuberculeuse du poumon serait ainsi modifié par l'association microbienne, et à cette lésion anatomique combinée correspondrait une forme spéciale de la maladie, à évolution particulière.

Une telle conception n'est pas, comme on l'a pensé, une tentative de restauration dualiste ; elle laisse intacte la doctrine uniciste de Laënnec. La pneumonie caséeuse reste une lésion tuberculeuse dont la spécificité est attestée par l'histologie et la bactériologie ; l'infection surajoutée vient nous expliquer la raison de sa forme anatomique, dont l'aspect si spécial avait prêté, pendant un temps, à une théorie erronée.

Syphilis. — Nombreuses sont les infections qui peuvent, comme la rougeole, la coqueluche, la fièvre typhoïde, la grippe, aggraver la marche de la tuberculose.

M. Fournier, puis M. Landouzy, ont insisté sur la gravité de l'association de la tuberculose et de la syphilis, chez le même sujet. « Le tuberculeux pulmonaire, doublé d'un syphilitique, devient trop souvent, dit M. Landouzy, un phtisique rapide.

Récemment, Chrétien [2] a injecté à quatre cobayes du sang puisé à des syphilitiques en pleine période secondaire. Quelques semaines

[1] Vedel ; *Les infections mixtes dans la tuberculose pulmonaire.* Thèse de Montpellier, 1895.

[2] Chrétien ; *De l'influence réciproque des états morbides et en particulier de la syphilis et de la tuberculose. Semaine médicale,* 2 mars 1898, pag. 89.

plus tard, ces animaux furent inoculés avec des produits tuberculeux, 3 sur 4 moururent quelques jours avant les témoins inoculés seulement avec des tubercules. On ne peut tirer aucune déduction de tels faits expérimentaux.

Influenza. — Les recherches bactériologiques tentées depuis l'épidémie d'influenza de 1889-1890 ont montré avec quelle fréquence on trouve, dans les organes des grippés, le pneumocoque, le streptocoque, le staphylocoque, le pneumo-bacille de Friedlaender (Bouchard, Leyden, Netter, Vaillard et Vincent, Ribbert, Prior, Weichselbaum, Babès, Chantemesse et Widal, Hanot, etc.) Ménétrier [1] avait déjà, dès 1886, insisté sur le rôle du pneumocoque dans la grippe. Ces constatations concordent avec ce que la clinique nous a appris sur la fréquence et la gravité des pneumonies et des suppurations grippales.

Depuis la découverte du bacille de l'influenza, faite par Pfeiffer, tous les bactériologistes sont restés d'accord sur le rôle prépondérant des infections surajoutées causées par les microbes vulgaires que nous venons d'énumérer ; ils ne diffèrent que sur quelques points d'interprétation.

M. Netter[2] pense que le coccobacille de Pfeiffer n'est qu'un infectant de surface, répandu également sur toute l'étendue de l'arbre bronchique et que son rôle pathogène ne consisterait, en matière de la broncho-pneumonie, qu'à préparer le terrain aux pneumocoques et aux streptocoques agents habituels de la maladie.

Pour Meunier[3], le microbe grippal aurait un rôle plus effectif dans la genèse des lésions propres à la maladie ; il pourrait créer de toutes pièces les foyers broncho-peumoniques, la pleurésie pseudo-membraneuse, et, envahissant le réseau sanguin, par effraction, il pourrait même se répandre, dans la circulation générale.

Meunier a isolé le bacille de Pfeiffer dans le suc pulmonaire extrait du foyer pneumonique chez des enfants, 10 fois sur 11 ponctions. La culture était pure 5 fois , 3 fois le bacille était associé à un saprophyte indéterminé, coccus ou bâtonnet; 2 fois au pneumocoque; en somme, il s'est rencontré comme seul agent pathogène 8 fois sur 10. Aussi Meunier se croit-il autorisé à penser que, au moins à une cer-

[1] Ménétrier ; *Grippe et pneumonie.* Thèse de Paris, 1886.

[2] Netter ; Réponse à la communication faite à la Société de Biologie le 30 janvier 1897 ; citée par Meunier (*Arch. génér. de médec.*, mars 1897, pag. 299).

[3] Meunier ; *Des broncho-pneumonies infantiles dues au bacille de Pfeiffer. Archives générales de médecine,* février et mars 1897, pag. 129 et 288.

taine époque de la maladie, le bacille spécifique commandait l'infection pulmonaire. Il reconnaît avec Netter que la ponction pulmonaire est aveugle et qu'il est impossible d'affirmer, si précise et si nette que soit la localisation fournie par l'auscultation, qu'on pique au cœur même du foyer pneumonique; il pense cependant qu'il serait surprenant que 9 fois sur 10 ponctions il ait passé à côté du foyer inflammatoire, alors que l'opération similaire pratiquée habituellement sur des poumons atteints de broncho-pneumonie vulgaire, fournit presque à coup sûr le streptocoque ou le pneumocoque contenu dans le foyer pulmonaire.

A l'autopsie, Meunier, comme ses prédécesseurs, n'a plus rencontré que des infections complexes, dont les microbes par leur profusion masquaient la présence du bacille grippal. Pour lui, si le bacille de Pfeiffer est le premier occupant, il ouvre la porte aux bactéries vulgaires, qui complètent son œuvre et finissent par se substituer presque complètement à lui : «la grippe condamne, dit-il, la surinfection exécute».

L'infection combinée du poumon par le bacille de Pfeiffer uni au pneumocoque ou au streptocoque est donc très fréquente à une certaine période de la maladie.

Finkler [1], qui lors de l'épidémie de 1889-1890, avait cru que la broncho-pneumonie grippale était due toujours au streptocoque, est revenu sur la question depuis la découverte de Pfeiffer et a insisté peut-être avec un peu de complaisance sur le rôle de la symbiose du bacille de la grippe et du streptocoque dans la genèse des broncho-pneumonies grippales.

L'infection mixte peut-elle survenir au seuil même de la maladie et l'action de germes étrangers peut-elle précéder celle du bacille spécifique et lui préparer la voie? Nous manquons encore, sur ce point, de documents précis tirés de l'observation faite sur l'organisme.

Récemment, Roland Grassberger [2] a rapporté un fait intéressant. Après avoir versé, à la surface d'une plaque de gélose, du sang mélangé à une culture pure du bacille de l'influenza et après avoir ensemencé ensuite le centre de cette plaque avec une culture de staphylocoques, il a constaté, au bout de vingt-quatre heures autour des colonies de staphylocoques, une auréole de colonies de bacilles de Pfeiffer, d'autant plus volumineuses qu'elles étaient plus rapprochées de la culture du microbe pyogène. En se développant au voi-

[1] Finkler; *Infectionen der Lunge durch streptokokken und Influenzabacillen.* Bonn, 1895.

[2] Roland Grassberger; *Beiträge zur Bakteriologie der Influenza. Zeitschrift für Hygiène,* 1897. Bd. XXV, pag. 453.

sinage du staphylocoque, le bacille de la grippe prête à la formation de colonies géantes par rapport à leur volume ordinaire ; de plus, le microbe de Pfeiffer, d'une vitalité en général si précaire, supporte par ce procédé une longue série d'ensemencements successifs.

Diverses bactéries ont également une action favorisante sur le développement des colonies du bacille de la grippe, mais aucune n'a une action aussi marquée que le staphylocoque. Si j'insiste sur ces expériences *in vitro* qui ne sont pas dans le programme de mon rapport, c'est en raison des déductions qu'en a tirées Grassberger au point de vue de l'infection mixte dans l'organisme des grippés. Il pense que les substances solubles secrétées par le staphylocoque agissent d'abord sur la matière colorante du sang versé sur la plaque, en la modifiant au point de la rendre plus assimilable par le bacille de l'influenza qui, soumis à ce régime, augmenterait de vitalité. Il se demande, enfin, si le développement dans l'organisme de certains microbes adjuvants, ou même si de simples altérations cellulaires ne peuvent amener des modifications de la matière colorante du sang qui favoriseraient la multiplication du bacille grippal.

Scarlatine. — On sait depuis les travaux de Marie Raskin, de Würtz, de Bourges, de Lemoine, avec quelle fréquence le streptocoque se retrouve dans la gorge et dans les suppurations des scarlatineux. Ce microbe n'est pas, dans cette maladie, un simple agent de complication. Il doit souvent, dès le début de la maladie, associer son action à celle, encore inconnue, du germe spécifique. Dès les premiers jours de l'infection, on peut le trouver dans la gorge, doué de propriétés pathogènes, comme l'ont vu Würtz et Bourges [1]. Ces auteurs, dans neuf cas d'angine scarlatineuse précoce, ont isolé constamment le streptocoque. Dans cinq cas, ce microbe était associé au staphylocoque doré, dans un cas au staphylocoque blanc ; inoculé dans le tissu cellulaire de l'oreille du lapin, il déterminait une rougeur érysipélateuse suivie d'abcès, et, après injection intraveineuse, il occasionnait la mort par septicémie, une fois sur trois.

Variole. — La variole est toujours une infection mixte à staphylocoques. Ces microbes apparaissent dans la pustule au moment de la suppuration ; leur intervention amène le retour de la fièvre et caractérise une des périodes de la maladie.

[1] Würtz et Bourges ; *Recherches bactériologiques sur l'angine pseudo diphtérique de la scarlatine. Arch. de Méd. expérim.*, 1890, pag. 341.

C'est d'ailleurs le sort fréquent des vésicules sous-cutanées, quelle que soit leur origine, d'aboutir à la suppuration par invasion des staphylocoques qui végètent sans cesse à la surface de notre peau. Les vésicules de la vaccine nous fournissent un exemple de cette transformation pyogène.

Vaccine. — L'observation clinique a depuis longtemps appris que la vaccine inoculée à l'homme pouvait se compliquer d'impétigo, d'ecthyma, de vastes ulcérations, d'érysipèle, de septicémie, de syphilis. Ce sont là autant d'infections surajoutées. La transmission de la tuberculose et de la lèpre par la vaccine est encore en discussion.

Souvent la double inoculation doit se faire par la lancette vaccinante, mais il est des cas où l'infection doit s'installer secondairement, au contact de la pustule. Ainsi, l'érysipèle peut survenir à titre d'infection mixte, quand il est précoce, ou à titre d'infection secondaire, quand il est tardif, apparaissant alors du septième au dixième jour.

L'examen bactériologique de la lymphe vaccinale décèle une flore assez variée. Pfeiffer y a constaté le *proteus vulgaris*, un *saccharomyces*, un microcoque orangé, mais jamais le streptocoque. Vaillard et Antony ont isolé un bacille fluorescent putride, mais surtout un microcoque donnant des colonies porcelainées. Pour ces auteurs, ce dernier microbe serait le plus fréquent; 18 fois sur 25, ils l'ont seul rencontré dans la lymphe fraiche de génisse. On a encore trouvé le *bacillus subtilis*, le bacille de la pomme de terre, et, parmi les organismes de la suppuration, les staphylocoques doré et blanc, ainsi que le *staphylococcus cereus albus*. La lymphe de génisse l'emporte en espèces secondaires sur la lymphe humaine.

La pulpe vaccinale conservée perd en vieillissant une partie des germes qu'elle contenait. D'après Straus, Chambon et Saint-Yves-Ménard, une pulpe glycérinée, qui contenait de nombreux germes cultivables sur gélose et gélatine, devient complètement stérile après soixante jours. MM. Vaillard et Antony disent que la purification complète demande trois ou quatre mois. Ce fait intéresse la prophylaxie de certaines infections surajoutées.

Charbon. — Certains bactériologistes, notamment Baumgarten[1], pensent que le streptocoque et le staphylocoque peuvent s'associer à la bactéridie et déterminer parfois une infection mixte chez les individus frappés par le charbon.

[1] Baumgarten; *Lehrbuch der pathol. Mykologie*, II, 1890.

Gusserew [1] a publié un cas de charbon terminé par la mort chez une fillette de dix mois. A l'autopsie, en même temps que la bactéridie, l'auteur a trouvé, dans le sang et les organes, le streptocoque et le pneumocoque, en même temps que le bacille charbonneux. Bien que les recherches nécropsiques n'aient été pratiquées que trente-six heures après la mort, Gusserew, en raison de l'infiltration abondante des ganglions lymphatiques et des organes par les microbes pyogènes, pense pouvoir incriminer dans ce cas une triple infection.

Rappelons que, dans le foie d'un lapin ayant succombé au charbon expérimental, Charrin [2] avait rencontré un streptocoque pathogène.

Les infections mixtes doivent être exceptionnelles dans le charbon humain, si l'on en juge par les observations publiées. La bactéridie suffit par sa virulence à faire les frais de l'infection.

Suppurations. — L'examen bactériologique du pus des abcès révèle parfois l'existence de plusieurs espèces microbiennes.

On a exagéré, il y a quelques années, le rôle des associations microbiennes dans la pyogenèse. Grawitz et de Bary avaient peut-être trop insisté sur leur importance, Trombetta, en particulier, prétendait qu'un microbe isolé ne pouvait déterminer des suppurations aussi intenses que des microbes pyogènes associés.

Dans l'infection puerpérale, à côté du streptocoque, on trouve parfois quelques colonies de staphylocoques dans les suppurations urinaires en même temps que le colibacille, dont la fréquence a été signalée par Clado, Albarran et Hallé ont isolé parfois du streptocoque des staphylocoques, et même le bacille pyocyanique [3].

On peut encore constater dans le pus un mélange de bactéries et de champignons. Dans un abcès gingival, M. H. Grasset [4] a trouvé l'oïdium associé à un streptocoque. D'après certains auteurs, la suppuration n'apparaîtrait dans les foyers d'actinomycose que par pénétration de bactéries pyogènes. Dans ma thèse sur l'infection

[1] Gusserew; *Ein Fall einer dreifachen Infektion des Organismus (mit Milzbrandbacillen, eiterregenden Streptokokken und Fraenkel's Dipplokokken). Centralbl. fur Bakteriol.*, 1897, tom. XXI, pag. 819.

[2] Charrin; *Septicémie consécutive au charbon.* Soc. de Biol., 2 août 1884.

[3] Le Noir; *Infection urinaire mixte. Présence du bacille pyocyanique dans l'urine.* Soc. de Biol, 18 janvier 1896.

[4] H. Grasset; *Etude sur un champignon pyogène parasite de l'homme. Arch. de Méd. expérim.*, 1893, pag. 664.

puerpérale, j'ai essayé, en suivant l'évolution chronologique de quelques abcès chez des femmes nouvellement accouchées, de montrer comment les staphylocoques venaient se surajouter au microbe pyogène principal qui, dans la circonstance, était le streptocoque. Ces suppurations polymicrobiennes ne s'observent guère que si les abcès datent au moins de quelques jours.

L'introduction des germes nouveaux dans un foyer de suppuration modifie son évolution et souvent son pronostic. L'empyème à pneumocoques est connu pour sa bénignité. Le pronostic de la pleurésie purulente peut cependant s'aggraver lorsque l'examen bactériologique décèle, dans le pus de la séreuse, des pyogènes vulgaires associés au pneumocoque [1].

La pathologie nous offre des exemples très variés d'associations bactériennes accidentelles.

Verneuil et Clado[2], dans le pus d'abcès d'origine buccale, ont isolé des spirilles associées au pneumocoque et au staphylocoque.

Sevestre et Gastou [3] ont rapporté un cas de méningite et d'arthrite suppurées à colibacilles chez un enfant atteint de pancréas à streptocoques.

Pesina et Honl [4] ont signalé un cas de méningite à pneumobacille et à bacille pyocyanique, développée à la suite d'une otite moyenne. La méningite occasionnée par l'un ou l'autre de ces microbes isolément est, on le sait, tout à fait exceptionnelle.

On pourrait multiplier de telles citations.

[1] Netter ; *Traité de Médecine*, tom. IV, article *Pleurésie purulente métapneumonique*, pag. 1042.

[2] Verneuil et Clado ; *Des abcès spirillaires*. Académie des Sc., 11 février 1889.

[3] Sevestre et Gastou ; *Infection mixte par le strep'ocoque et par le bacterium coli-commun*. Soc. médic. des hôpitaux, 4 décembre 1889.

[4] Pesina et Honl ; *Beitrag zur Kenntniss der associato von Wirkung der Int. klin. Brend Sekam*, 1894, nos 49 et 50.

IV.

INFECTIONS SECONDAIRES.

Nous avons vu jusqu'ici, sous l'influence des microbes surajoutés, la physionomie d'une infection spécifique se modifier et, par exaltation des germes associés, la maladie revêtir en général un caractère de haute gravité. L'union, dans ces cas, s'est faite assez tôt pour que les deux infections soient, pour ainsi dire, intriquées l'une dans l'autre. Souvent le microbe associé, en raison de son intervention tardive, ou en raison de sa localisation spéciale, laisse à l'infection primitive toute son autonomie et n'apparaît plus que comme un agent de complication. Il ne sait plus déterminer d'infection mixte, à proprement parler, et il n'occasionne plus qu'une infection secondaire. Le même microbe peut, suivant les circonstances, être facteur d'infection mixte ou facteur d'infection secondaire.

Nous ne nous dissimulons pas qu'en pratique il est souvent difficile de dire où finit l'infection mixte et où commence l'infection secondaire, mais ayant à faire, surtout ici, œuvre de classification, nous avons voulu, en décrivant en des chapitres spéciaux les infections mixtes et les infections secondaires, préciser notre pensée et montrer comment les associations microbiennes peuvent avoir une influence pathogénique différente suivant le moment où elles se contractent.

Fièvre typhoïde. — Nous avons vu dans le chapitre précédent le rôle que l'on a fait jouer à l'association précoce du colibacille, du streptocoque ou du staphylocoque au bacille d'Eberth dans l'évolution de certaines formes de la fièvre typhoïde. Chacun de ces microbes peut de même occasionner des infections secondaires plus ou moins tardives, en général localisées, rangées autrefois sous la simple rubrique de complications.

Dans six cas de péritonite perforante survenus au cours de la fièvre typhoïde, Barbacci [1] a isolé le colibacille. Ce microbe, agent

[1] Barbacci ; *Il bacterium coli-commune e le peritoniti de perforazione. Lo Sperimentale*, 1891, pag. 313.

ordinaire des péritonites d'origine intestinale, comme l'ont montré Laruelle et Malvoz[1], pénètre, dans ce cas, dans le péritoine par la porte que l'ulcération spécifique vient d'ouvrir dans l'intestin. La localisation colibacillaire n'est ici qu'un accident causé par le traumatisme intestinal. C'est un type d'infection secondaire.

Avec M. Chantemesse, nous avons vu une néphrite colibacillaire survenir dans la convalescence de la fièvre typhoïde.

L'angiocholite et la cholécystite du déclin ou de la convalescence de la fièvre typhoïde sont presque toujours occasionnées par le bacille d'Eberth, mais il est des cas, comme on en trouve des exemples dans la thèse de Dupré, où le colibacille venu de l'intestin peut être en jeu.

Le streptocoque et les staphylocoques provoquent souvent des abcès localisés, chez les typhiques, dans les parenchymes, les séreuses, ou sous la peau, surtout à la période de défervescence. Avec M. Chantemesse[2], nous avons, à plusieurs reprises, attiré l'attention sur ces suppurations chaudes, causées par les pyogènes vulgaires ; nous avons montré combien elles diffèrent, en général, des suppurations dues au bacille d'Eberth, qui évoluent souvent à la façon des abcès froids de la tuberculose, d'une façon torpide, apyrétique ou tout au plus avec une légère réaction fébrile.

La liste serait longue à dresser de tous les auteurs qui ont trouvé des staphylocoques ou des streptocoques dans les suppurations des typhiques. Rappelons les faits de Dunin[3], qui a recueilli le staphylocoque dans le pus d'abcès du foie et dans celui d'une parotidite ; de Gilbert et Fournier[4], qui l'ont trouvé dans une parotidite double; de Judalewitch[5], qui l'a isolé des parotidites et des otites; de Spirig[6], qui l'a retiré d'une thyroïdite ; d'Enriquez[7], qui a isolé des strepto-

[1] Malvoz ; *Le bacterium coli-commune comme agent habituel des péritonites d'origine intestinale. Arch. de médec. expériment.*, 1891, pag. 593.

[2] Chantemesse ; *Recherches sur le bacille typhique et l'étiologie de la fièvre typhoïde. Arch de Physiologie*, avril 1887. Chantemesse et Widal ; *Des suppurations froides consécutives à la fièvre typhoïde.* Société médicale des hôpitaux, 24 novembre 1893.

[3] Dunin ; *Ueber die Ursache eitriger enzündungen und Venenthrombosen im Verlauf des Abdominaltyphus. Deutsches Archiv. für Klin. Medicin.* bd. XXXIX, pag. 369.

[4] Gilbert et Fournier ; *sur un cas de fièvre typhoïde compliquée de parotidite double et suivie de lithiase biliaire* Société de Biologie, 21 juillet 1894.

[5] Judalewitch ; *Infection secondaire dans la fièvre typhoïde*, thèse de Saint-Pétersbourg, 1895.

[6] Spirig ; *Centralbl. f. schw. Aerzte.* février 1891.

[7] Enriquez ; *Etude bactériologique des néphrites infectieuses*, th. Paris, 1897.

coques et des staphylocoques de néphrites chez les typhiques ; de Patella [1], qui l'a cultivé dans le pus d'abcès multiples développés au cours d'une fièvre typhoïde ; de Bonardi, Flora et Silvestrini [2], qui l'ont constaté associé au streptocoque dans des cas d'adénite, de parotidite et d'otite ; de Weintraud [3], qui isola le staphylocoque d'une pleurésie suppurée ; de Brieger [4], qui, chez un typhique, a vu se développer une pyohémie à staphylocoques dont le point de départ était l'ascension de microbes intestinaux dans les voies biliaires obstruées par un calcul ; de Spillmann et Etienne [5], qui, chez un convalescent de fièvre typhoïde, ont vu se développer une suppuration et un sphacèle de la lèvre et ont constaté à l'autopsie une infection par le staphylocoque doré ; de Vincent [6], qui, dans quatre autopsies de malades morts avec de la phlébite consécutive à la fièvre typhoïde, a constaté que la thrombose veineuse était due à l'action seule du staphylocoque doré ; de Wunscheim [7], qui, dans un cas de cholécystite suppurée, n'a isolé que du bacille d'Eberth du pus de la vésicule, mais qui, dans le pus accumulé entre la vésicule et le colon ulcéré, constata des staphylocoques dorés en même temps que des bacilles typhiques.

La plupart de ces auteurs pensent que les pyogènes ont pénétré l'organisme à la faveur des lésions intestinales.

M. Chauffard [8] a montré que certains abcès pouvaient être d'origine exogène. Chez 12 malades, il isola toujours le staphylocoque du pus des abcès cutanés. Comme ces typhiques avaient pris un grand nombre de bains, il accusa l'eau d'avoir servi de véhicule au

[1] Patella ; *Association dans un abcès du staphylocoque et du bacille typhique Riforma Medica,* Juin 1890.

[2] Bonardi, Flora, Silvestrini ; *Osservazione cliniche anatomo-pathologiche e batteriologiche sulla febre tifoide. Rivista generale italiana de clinica medica,* 1891, nº 1, 2 et 3.

[3] Weintraud ; *Ein fall von typhus-empyem. Berl. klin. Wochenschr.* 1893, pag. 345.

[4] Brieger ; *Beitrage zur Lehre von der Mischinfection. Zeitsch. f. klin. med.,* 1886, pag. 263.

[5] Spillmann et Etienne ; *Gangrène des lèvres dans la convalescence d'une fièvre typhoïde ; septicémie staphylococcique consécutive. Mercredi médical,* 1895, pag. 145.

[6] Vincent ; *Bactériologie des phlébites dans la fièvre typhoïde.* Congrès de Médecine interne de Bordeaux, 12 août 1896.

[7] Wunscheim ; *Typhose Cholecistitis suppurativa necrotisans mit Peritonites circumscripta suppurativa. Prag. med. Woch.,* 1898, nºs 2 et 3, pag. 13 et 27.

[8] Chauffard ; *Des infections pyogéniques exogènes au cours de la fièvre typhoïde.* Société médicale des Hôpitaux, 16 novembre 1894.

germe pyogène. M. Brieger[1], chez trois typhiques, a isolé le streptocoque du pus des abcès ; pour lui, ce germe venait du dehors et non de l'intestin.

Dans les abcès sous-cutanés développés au début de la convalescence, au niveau des membres ou du tronc, j'ai plusieurs fois, avec M. Chantemesse, isolé des staphylocoques.

Le streptocoque n'occasionne pas seulement des suppurations chez les typhiques, il provoque également l'érysipèle dont la gravité n'avait pas échappé aux cliniciens.

Nous avons vu, dans le chapitre précédent, comment le pneumocoque pouvait intervenir dans le poumon, au cours de la fièvre typhoïde.

Rappelons enfin, à titre d'exception, une observation curieuse de Karlinski, qui, au trentième jour d'une fièvre typhoïde, vit succomber au charbon intestinal une malade qui faisait usage de lait provenant d'une vache charbonneuse.

Rappelons encore un fait de MM. Brissaud et Charrin[2], qui ont observé une gangrène gazeuse développée secondairement chez un malade ayant présenté, pendant une période d'épidémie, tous les symptômes de la fièvre typhoïde, sans que l'on ait trouvé de lésion à l'autopsie.

Diarrhée. — *Dyspepsie gastro-intestinale des nourrissons.* — M. Marfan[3], soit avec M. Nanu, soit avec M. Marot, a fait des recherches sur le cadavre d'enfants ayant succombé à des troubles digestifs ou à des diarrhées graves. Il a isolé fréquemment le colibacille, 5 fois sur 5, en cas de diarrhée grave ; 11 fois sur 22, en cas de troubles digestifs ; il considère qu'il ne s'agit pas là d'une invasion microbienne *post-mortem*, mais d'une infection secondaire réalisée pendant la vie. Il a fréquemment trouvé à l'autopsie d'autres microbes tels que le streptocoque, le staphylocoque, le pneumocoque. « Comme la plupart de ses investigations, disent Achard et Phulpin[4], ont porté sur des sujets atteints d'infections intestinales

[1] Brieger ; *loc. cit.*

[2] Brissaud et Charrin ; *Septicémie gangréneuse. Infection secondaire au cours d'une affection à forme typhoïde.* Soc. clin., 1886.

[3] Marfan et Nanu ; *Recherches bactériologiques sur les cadavres des Nourissons. Revue mens. des maladies de l'enfance,* 1892, pag. 301.

Marfan et Marot ; *Infection secondaire dans la dyspepsie gastro-intestinale chronique des nourrissons. Ibid.*, août et septembre, 1893.

Marfan ; *Bull. et mém. de la Soc. médic. des Hôpitaux*, 4 mai 1894, pag 279.

[4] Achard et Phulpin ; *Envahissement des organes par les microbes pendant l'agonie et après la mort. Arch. de méd. expériment.*, 1895, pag. 25.

ou broncho-pulmonaires, il est impossible de décider si les microbes avaient envahi l'organisme de son vivant ou s'ils n'en ont pris possession qu'après la mort ». Rappelons, en tout cas, que chez 16 nourrissons, Marfan et Nanu n'ont trouvé à l'autopsie le colibacille que dans 5 cas, ceux précisément où il s'agissait de diarrhée grave. Ces chiffres semblent indiquer que la maladie intestinale avait dû tout au moins jouer un rôle dans l'invasion colibacillaire, quelle que soit l'époque où elle s'est réalisée.

Diphtérie. — Nous avons vu le streptocoque et le staphylocoque s'associer au bacille de Loeffler dès le début de la diphtérie, pour donner naissance à ces formes redoutables dites septicémiques. Les mêmes microbes peuvent, au déclin de la maladie, donner naissance à des suppurations localisées à des noyaux de broncho-pneumonie.

Dès 1885, Darier a insisté sur la présence du streptocoque et du pneumocoque dans les foyers de broncho-pneumonie diphtérique. Tange, Prudden et Northrup ont plus tard isolé le streptocoque dans les mêmes broncho-pneumonies. Belfanti a souvent constaté l'association du streptocoque et du pneumocoque dans ces lésions.

Moos a isolé le streptocoque du pus des otites, et Loeffler a retiré ce même microbe du pus des arthrites. Bernarbeig a retrouvé également le streptocoque dans le pus des arthrites chez les diphtériques.

Phtisie pulmonaire. — Nous avons vu que certaines formes de tuberculose pulmonaire, la pneumonie caséeuse en particulier, sont considérées, par beaucoup d'auteurs, comme le résultat de processus infectieux mixtes.

Les infections secondaires sont pour ainsi dire inévitables dans la phtisie ulcéreuse. Les cavernes, en communication avec l'atmosphère par des bronches malades qui ne savent plus les défendre contre l'invasion des germes venus de l'air ou de la cavité buccopharyngée, recèlent dans leurs sécrétions stagnantes, une flore bactérienne très variée, dont les divers représentants trouvent là toutes les conditions propres à exalter leur virulence. Quel rôle jouent ces microbes dans la symptomatologie de la phtisie arrivée à ses dernières périodes ? Sont-ils seuls responsables de la fièvre hectique des tuberculeux ? Ce sont là des questions posées déjà par Koch [1], au lendemain de sa découverte du bacille de la tuberculose.

[1] Koch ; *Die Aetiologie der Tuberkulose. Mittheil. a. d. kais. gesundheitsamte.* 1884, Bd. 2, pag. 33.

Parmi les bactéries des cavernes, dit Koch, les unes sont de simples saprophytes, les autres s'associent à l'œuvre de destruction accomplie par le bacille de la tuberculose. Il insiste spécialement sur le rôle destructeur que, pour lui, doit avoir le tétragène. « Dans l'étude de la phtisie, il est à désirer que l'on s'occupe avec suite de ces combinaisons bactériennes ; on déterminera sans doute, des micro-organismes qui, sans être proprement pathogènes pour l'homme, peuvent cependant, dans des conditions favorables comme dans les foyers ulcéreux du poumon, envahir l'organisme et exercer une influence décisive sur la marche et l'issue du processus tuberculeux ».

Grancher et Hutinel [1] se sont prononcés dans le même sens et ont été des premiers à admettre que les bacilles surajoutés devaient jouer un rôle considérable dans la marche de la phtisie.

En ces dernières années, de nombreuses recherches bactériologiques ont été tentées, dans le but d'éclaircir cette question des infections secondaires chez les phtisiques. Nous les analyserons avant d'exposer les interprétations qu'elles ont provoquées.

Ces recherches ont porté sur les produits des cavernes et sur les tissus des tuberculeux, après la mort, sur l'expectoration et sur le sang recueilli pendant la vie.

Passons d'abord en revue les recherches faites sur le cadavre.

Babès [2], s'appuyant sur un grand nombre d'autopsies d'enfants, montre la fréquence des associations bactériennes dans la tuberculose. Dans les foyers de suppuration, dans les ganglions caséeux, il trouve le streptocoque, les staphylocoques, le *bacillus pyogenes fœtidus*. En cas de pneumonie, de pleurésie, de méningite, de péritonite, c'est le pneumo-bacille de Friedlaender qu'il rencontrait le plus souvent.

Cornil et Babès [3] reviennent ensuite sur ces infections secondaires et surtout sur leur rôle au niveau des cavernes tuberculeuses.

Duflocq et Ménétrier [4] ont étudié la bronchite capillaire à pneumocoques, survenant chez les tuberculeux ; pour ces auteurs, ce

[1] Grancher et Hutinel ; art. *Phtisie*, du *Dict. encyclop. des Sc. méd.*, 1887.

[2] Babès ; *Recherches sur les associations bactériennes du bacille de la tuberculose. Progrès médical Roumain*, 1888 n° 36. *Sur les associations bactériennes de la tuberculose*, 2e Congrès pour l'étude de la tuberculose, Paris, 1891.

[3] Cornil et Babès ; *Les associations bactériennes dans les maladies.* 10e Congrès internation. tenu à Berlin, Bd. II, *Abth.*, pag. 12.

[4] Duflocq et Ménétrier ; *Bronchite capillaire pneumonique chez les phtisiques. Arch. génér. de méd.*, 1890, pag. 648.

serait là une complication amenant une évolution rapide et presque toujours mortelle de la maladie.

Nous avons observé, avec Thérèse[1], un purpura hémorrhagique à streptocoques développé chez un tuberculeux pulmonaire à la façon d'une infection secondaire.

Pasquale[2], dans les cadavres de six individus morts de tuberculose, trouve chaque fois le streptocoque associé au bacille de la tuberculose.

Evans[3], Tschistowitsch[4], trouvent de nombreux microbes pathogènes dans les cavernes pulmonaires. Tschistowitsch trouve, notamment le staphylocoque doré dans le pus d'une caverne communiquant avec l'extérieur par une fistule cutanée. Les espèces isolées de la caverne étaient moins nombreuses que celles observées dans les crachats.

Nous avons rappelé, dans le chapitre précédent, les recherches de Mosny et d'Aviragnet sur les microbes associés trouvés dans les broncho-pneumonies tuberculeuses des enfants, ainsi que les recherches d'Ortner. Signalons encore les travaux de Petruschky, de Spengler[5], de Patella[6], de Holst[7].

Schabad[8], dans un travail récent très documenté, rapporte qu'il a fait des recherches bactériologiques sur le cadavre de 17 phtisiques. Dans un cas seulement, il ne put constater dans les organes que le bacille de la tuberculose ; dans un autre cas, il ne trouva comme germe associé que le tétragène ; dans les quinze autres, il isola

[1] Pasquale ; *Die Streptokoken bei der Tuberculosen Infection*. 11e Congrès international tenu à Rome. *Centralbl. fu. Bakteriol*, 1894, Bd. XVI, pag. 114.

[2] Widal et Therèse ; *Purpura et Erytheme à streptocoques. Société médic. des hôpit.*, 9 février 1894.

[3] Evans. *Ueber die Lungencavernen Vorkommende Mikroorganismen. Virchow's Archive*, 1889. Bd. 115. H. I. S., 185-192.

[4] Tschistowitsch ; *Tuberculose nach aussem Auchgebrochene Caverne. Bacteriologische Untersuchung der aus dem Fistelgange ausfliessenden Eiters. Berliner Klin. Wochenschrift*, 1892, pag. 476 et 512.

[5] Spengler ; *Ueber Lungentuberculose und bei ihr vorkommende Mischinfectionen. Zeitschrift für Hygiene*, 1894, Bd. XVIII, H. 2.

[6] Patella ; *Mikroskopische Untersuchungen bei Lungentuberkulose*. 11e Congrès international tenu à Rome. *Centralbl. für Bakter*. Bd. XVI, pag. 458.

[7] Holst ; *Undersögelser om Bakteriernes Forholb til suppurative Processer, saerlig om streptococ. pyogen. Norsk Magazin f. Laegeirdenskaben*, 1888. *Autoreferat im Centraibl. für Bakter*, 1889, Bd. V, pag. 449.

[8] J.-A. Schabad ; *Mischinfectionen bei Lungentuberculose Zeitschrift für Klin. Medic.*, 1895, Bd. 33, pag. 476.

constamment le streptocoque des cavernes et du tissu pulmonaire ; ce microbe était lui-même associé dans quelques cas, soit au staphylocoque, soit au pneumobacille, soit au pneumocoque de Fränkel, au tétragène, au pyocyanique ou au colibacille.

Quelquefois les lésions produites par chaque microbe parajouté peuvent être différenciées sur le même malade. Charrin et Ducamp [1] ont rapporté un cas dans lequel les foyers tuberculeux et les foyers purulents dus au colibacille et au streptocoque occupaient des territoires nettement séparés.

La recherche des microbes associés dans les crachats des phtisiques a commencé à se faire systématiquement, depuis surtout que Kitasato a conseillé de laver à plusieurs reprises ces crachats dans l'eau stérilisée, afin de les débarrasser des mucosités buccales qui les enrobent. Dans quelques cas, on constate que les crachats lavés de la sorte ne contiennent que le bacille de la tuberculose.

Cornet [2], Petruschky [3], Spengler [4], par ce procédé, ont isolé souvent des streptocoques, quelquefois des pneumocoques, des staphylocoques, des bacilles de la grippe ou du tetragène. Ces microbes, dans ces cas, semblent bien venir du poumon. Schabad a étudié avec soin les microbes qu'il a pu isoler des crachats de 30 phtisiques toujours par le procédé Kitasato. Il y constate une flore microbienne beaucoup plus riche que dans les sécrétions des cavernes. Les microbes le plus souvent rencontrés sont le microbe qu'il appelle le streptocoque des muqueuses (19 fois sur 30), le streptocoque pyogène (12 fois sur 30), le pneumocoque (10 fois sur 30).

Restent les recherches faites avec le sang du vivant.

Jakowski [5] sème sur gélose ou gélatine le sang recueilli au bout du doigt de phtisiques arrivés à la période d'hecticité, et, 8 fois sur 9,

[1] Charrin et Ducamp ; *Suppuration du poumon, tuberculose et abcès pulmonaires à colibacilles et streptocoques : deux infections secondaires, complications de l'infection primitive. Revue de Médecine*, 1893, pag. 214.

[2] Cornet : *Ueber mischinfection bei Lungentuberculose*. XI[e] Congrès de médecine interne, 1892, pag. 423.

[3] Petruschky ; *Zur Behandlung fiebernder Phtisiker. Charité Annalen*, XVII et XVIII, 1892-1893.

[4] Spengler ; *Ueber Lungentuberkulose und bei ihr Vorkommende, Mischinfectionen. Zeitschrift für Hygiene*, 1894, Bd. XVIII. H. 2.

[5] Jakowski ; *Ueber die Mischinfectionen der Phtisiker* ; *Untersuchung des Blutes des Phtisiker in der hektischen. Periode. Centralbl. f. Baktériol*, 1893, Bd. 14, pag. 762.

il assiste au développement des staphylocoques ou des streptocoques seuls ou associés les uns aux autres.

Straus [1] a fait la critique des expériences de Jakowski. Pour lui, des résultats si constamment positifs tiendraient au mode de prélèvement du sang. Chez 13 phtisiques avec fièvre hectique, il a recueilli dans la veine du pli du coude 1 centim. cube de sang réparti dans un grand nombre de tubes, et cependant aucun de ces tubes ne donna de culture; le sang de ces tuberculeux en pleine fièvre hectique se révèle donc, dit-il, complètement stérile.

Petruschky [2] recueille quelques centimètres cubes de sang chez des phtisiques, et une fois sur huit seulement, il obtient un résultat positif; le microbe isolé est le streptocoque.

Jakowski [3] est revenu récemment sur la question et a soutenu qu'en prenant du sang dans la veine, ou en le puisant au bout du doigt, il obtenait les mêmes résultats chez le même sujet. Il a tenté de nouveau cette double recherche chez cinq phtisiques. Dans un cas, il n'obtint rien; dans deux cas, il retira le streptocoque, et dans deux autres, il isola ce microbe mélangé aux staphylocoques.

Hervelke [4] prend du sang au bout du doigt de 27 phtisiques, et obtient 14 fois des résultats positifs; les microbes isolés sont presque toujours des staphylocoques. Dans 13 cas, le même expérimentateur puise du sang dans la veine et n'obtient plus que trois résultats positifs. Ce microbe retiré est toujours un coccus blanc ne liquéfiant pas la gélatine. Sittmann [5], avec du sang puisé abondamment dans la veine de quatre phtisiques, obtient trois fois des cultures de staphylocoques dorés. Huguenin [6], dans le sang retiré par ponction de la rate de deux phtisiques, a vu au microscope des streptocoques.

[1] Straus ; *Loc. cit.*

[2] Petruschky ; *Untersuchungen uber Infection mit pyogenen Kokken. Zeitschrift für Hygiene*, 1894, Bd. XVII.

[3] Jakowski ; *W. Kweskyi t. zw. Zakazen miesza nych u suchokinkow Pamietnik Towarzystiva lekarskiego, warzawstiego*, 1896, tom. XCII, n° 1. *Sur la question des infections mixtes chez les phtisiques*, analysé in *Centralbl. für Bakteriol.*, tom. XX, 1896, pág. 189.

[4] Hervelke ; *O. Badanie bakteryologiczne krwi suchotnikow. Przyczynek do kwestyi zakazen mieszanych przy suckotach. Pamietnik Towarzystwa bekarskiegs warshawskiego*, 1895, tom. XII.

[5] Sittmann ; *Bakterioskopische Blutuntersuchungen. Deutsches Arch für Klin. medicin.* 1894, Bd. 53. H. 3 et 4.

[6] Huguenin ; *Ueber Secundärinfektion bei Lungentuberculose. Correspondanz blatt für Schweizer Aerzte*, 1894, n^{os} 13 et 14.

Chez 6 phtisiques porteurs de lésions cavitaires, Vedel[1], de son côté, examina le sang recueilli par piqûre du doigt et n'obtint que dans un seul cas une culture de staphylocoque blanc. Chez ce malade, le sang avait été recueilli vingt-quatre heures seulement avant la mort. Pour juger de la valeur exacte des résultats obtenus, il serait bon de toujours préciser ainsi combien de temps avant la mort la recherche a été faite.

Il semble que certains expérimentateurs ont trouvé bien facilement des microbes dans le sang des phtisiques pendant la vie, si l'on compare leurs résultats à ceux de Straus et de Petruschky, de Vedel et à ceux plus récents de Schabad. Cet auteur a cultivé le sang de 7 phtisiques, et une seule fois il obtint des cultures de staphylocoque blanc ; la prise, dans ce cas, avait été faite dans la veine.

La plupart des microbiologistes et des cliniciens, s'appuyant principalement sur les constatations bactériologiques faites après la mort dans les poumons des phtisiques, admettent, comme l'avait prévu Koch, que nombre de symptômes spéciaux à la période ultime de la phtisie, tels la fièvre hectique à grandes oscillations, les frissons, les sueurs, sont dus souvent à l'association des microbes étrangers, surtout des pyogènes si fréquemment rencontrés dans les cavernes.

La fièvre hectique serait le résultat d'une sorte de septicémie chronique.

Cette opinion est celle de Czaplewski[2], de Cornet, de Strümpell[3], de Huguenin, de Maragliano[4]. Certains, comme Ortner et Wunscheim, sont plus intransigeants et considèrent qu'il n'existe pas de tuberculose pulmonaire sans infection mixte.

Leyden[5] pense que l'on a exagéré le rôle des infections secondaires dans la phtisie pulmonaire ; il invoque l'intensité de la fièvre de la tuberculose miliaire aiguë qui, le plus souvent, est due à la seule action du bacille de Koch.

[1] Vedel ; *Loc. cit.*

[2] Czaplewski ; *Die Untersuchung des Auswurfs auf tuberkelbacillen*, Iena 1891, pag. 67.

[3] Strümpell ; *Ueber das Fieber bei Lungentuberculose und seine prognostische Bedeutung. Münchner med. Wochenschrift*, 1892, Bd. 890.

[4] Maragliano ; *Klinische Formen der Lungentuberculose. Berl. Klin. Woch.*, 1892, pag. 268.

[5] Leyden ; *Verein für Innere medicin. Deutsche medicin. Wochenschr.* 1893, nº 37.

Rappelons cependant que la tuberculose miliaire aiguë, généralisée elle-même, peut se compliquer d'une infection secondaire. Koch [1] a rapporté l'observation d'un malade ayant succombé à une tuberculose miliaire aiguë, dont l'évolution rapide se fit en trois semaines. A l'autopsie, il constata la présence de nombreux bacilles tuberculeux et en plus celle d'amas de microcoques qui remplissaient les capillaires des organes. Il devait s'agir, dit-il, d'une infection surajoutée ne remontant qu'à quelques jours avant la mort.

Straus s'élève contre l'opinion qui fait relever la fièvre hectique, « ce symptôme cardinal de la phtisie », non du processus tuberculeux lui-même, mais d'une septicémie, d'une infection streptococcique surajoutée. Il appuie son opinion sur les recherches microbiologiques négatives faites par lui dans le sang des phtisiques.

Je pense que le fait de rencontrer rarement des microbes dans le sang des phtisiques n'est pas un argument contre l'origine secondaire de la fièvre hectique. C'est un fait commun à différentes septicémies à streptocoques et sur lequel j'ai insisté à différentes reprises. Dans cinq cas d'érysipèle de gravité différente, j'ai puisé, dans la veine, avec une seringue stérilisée, suivant le procédé de Straus, 1 centim. cube de sang que j'ai ensemencé en différents milieux. Une seule fois j'ai obtenu des cultures pures de streptocoques.

Dans la septicémie puerpérale, le streptocoque se retrouve assez rarement dans le sang puisé dans la veine et ensemencé abondamment. Le microbe passe bien dans la circulation sanguine pour aller coloniser dans un viscère ou une séreuse, mais il n'y séjourne pas suffisamment pour qu'on puisse à tout coup le retrouver dans le sang périphérique ; il faut tomber, quand on fait l'ensemencement, au moment exact de la décharge bactérienne.

Il se peut que, dans certains cas, le bacille de la tuberculose suffise à faire tous les frais de la fièvre des phtisiques, mais la clinique ne nous a-t-elle pas de tout temps enseigné que la fièvre du début de la bacillose ne ressemblait pas, dans la grande majorité des cas, à celle de la période des ulcérations ? Pourquoi ne pas admettre que les microbes pyogènes constamment trouvés dans les parois des cavernes n'impressionnent pas secondairement l'organisme du tuberculeux comme on admet qu'ils le font au cours d'infections si

[1] Koch ; *Die Aetiologie der tuberkulose. Mittheil. a. d. Kais. Gesundheitsamte*, 1884, Bd. 2, pag. 33.

diverses ? Sans avoir besoin de se généraliser, il suffit à ces microbes, exaltés dans leur virulence, de mêler leurs toxines à celles du bacille de Koch pour imprégner l'organisme de poisons pyrétogènes, dont l'intervention modifie le type fébrile primitif.

Nos connaissances actuelles ne nous permettent pas d'aller au delà de cette conception et ne nous autorise pas à subordonner la forme de la courbe de température des tuberculeux à l'action de tel ou tel microbe associé.

Schabad a cru pouvoir tirer un élément de pronostic de l'examen des crachats des phtisiques. Le microbe le plus souvent associé, celui dont l'intervention est le plus redoutable, c'est, nous l'avons vu, le streptocoque. Or, la constatation d'un microbe en chaînettes dans l'expectoration n'a aucune signification ; nous savons que la présence du streptocoque sans virulence est constante dans toutes les bouches. Aussi Schabad a-t-il proposé de rechercher si, dans les crachats lavés d'après la méthode de Kitasato, on constatait des streptocoques ayant les qualités biologiques et pathogènes attribuées au streptocoque pyogène dont la présence, d'après lui, entraînerait presque toujours un pronostic fatal à un mois d'échéance.

Cette proposition est passible de plusieurs objections. D'abord, comme le reconnaît Schabad lui-même, en employant la méthode de Kitasato, on n'est jamais complètement sûr que les microbes trouvés viennent bien tous du poumon et n'ont pas été abandonnés en partie par le mucus bucco-pharyngé recueilli au passage ; ensuite les diverses races de streptocoques isolés des crachats présentent les caractères biologiques les plus variables ; leur différenciation au point de vue qui nous occupe ne peut guère se faire que par l'expérimentation. Cette différenciation doit être des plus délicates quand il s'agit de reconnaître les streptocoques devenus pyogènes qui, chez les phtisiques, ne présenteraient jamais, d'après Petruschky, qu'une virulence très faible. Cet auteur a montré, en effet, qu'il fallait toujours au moins $0^{cc},1$ d'une culture en bouillon de 24 heures pour tuer une souris ; la virulence des streptocoques pathogènes chez les phtisiques serait donc, pour Petruschky, 100 et 1,000 fois moindre que celle des streptocoques isolés dans les septicémies non tuberculeuses ; cette faible virulence expliquerait, d'après lui, l'atténuation et la lente évolution des septicémies streptococciques chez les phtisiques.

Je pense que ce sont là des faits qui n'intéressent pas encore la pratique. Pour soupçonner l'intervention des infections secondaires, nous en sommes toujours réduits à l'appréciation des signes fournis par la clinique. Le pronostic de la tuberculose pulmonaire, d'après

la race de streptocoque isolée dans les crachats, reste encore une conception théorique.

M. Renon [1] a montré que, si un champignon, l'aspergillus, pouvait à lui seul déterminer une pseudo-tuberculose pulmonaire, il s'associait souvent, chez les gaveurs de pigeons, au bacille de Koch, et produisait ainsi dans le poumon soit une infection mixte, soit une infection secondaire.

Les infections secondaires ne sont pas l'apanage de la tuberculose pulmonaire. Nous avons vu que Babès les avait souvent constatées dans la tuberculose des ganglions et des séreuses. Certains auteurs ont fait parfois, d'une façon peut-être un peu schématique, le départ des lésions qui leur étaient propres. C'est ainsi que Pesina et Honl [2], chez un malade mort de méningite, ont attribué les lésions de la base au bacille de la tuberculose et les lésions de la convexité au pneumocoque.

D'après Babès [3], les lésions tuberculeuses de l'intestin pourraient servir de portes d'entrée à diverses maladies infectieuses, à la fièvre typhoïde en particulier.

Dans les tuberculoses chirurgicales, il faut aussi compter avec les infections secondaires.

Pawlosky [4] a montré la fréquence des infections mixtes dans la tuberculose des articulations.

Dans les abcès froids tuberculeux transformés en abcès chauds, Verneuil et Beretta [5] ont trouvé le plus souvent des streptocoques et ont isolé des staphylocoques par exception.

Lannelongue et Achard [6] ont trouvé, 5 fois sur 5, des bactéries associées dans les suppurations tuberculeuses ouvertes ; ils n'en ont trouvé que par exception, 6 fois sur 57, dans les foyers tuberculeux fermés.

[1] Renon ; *Recherches cliniques et expérimentales sur la pseudo-tuberculose aspergillaire*, thèse de Paris, 1893. Renon et Sergent. *Lésions pulmonaires chez un gaveur de pigeons. Société de Biologie*, 27 avril 1895.

[2] Pesina et Honl : *Loc. cit.*

[3] Babès ; *Les lésions tuberculeuses comme porte d'entrée dans les maladies infectieuses.* Congrès de la Tuberculose, Séance du 29 juillet 1893.

[4] Pawlosky ; *Formes mixtes de la tuberculose des articulations. Annales de l'Institut Pasteur*, 1889, pag. 526.

[5] Verneuil et Beretta ; *Influence des associations microbiennes sur l'évolution des abcès froids.* Congrès de la tuberculose, Séance du 29 juillet 1891.

[6] Lannelongue et Achard ; *Associations microbiennes et suppurations tuberculeuses.* Académie des Sciences, 10 février 1896.

L'association, dans ce cas, a toujours coïncidé avec des phénomènes d'acuité, mais l'apparition des phénomènes aigus n'implique pas nécessairement l'intervention d'infections secondaires.

Lèpre. — Les associations bactériennes paraissent fréquentes chez les lépreux. On conçoit que la pénétration des germes soit facile chez ces malades porteurs d'ulcères, de nécroses de la peau et de cavernes pulmonaires.

Dans 3 autopsies de lépreux, Cornil et Babès [1], en même temps que le bacille spécifique, ont trouvé dans les viscères, le staphylocoque doré, le pneumocoque, des bacilles indéterminés.

Ces auteurs ont insisté sur les infections mixtes produites dans le poumon par le bacille de la tuberculose et par celui de la lèpre. Chez les lépreux devenus phtisiques, les poumons sont envahis par des cavernes. Les bacilles de la lèpre sont agglomérés en grand nombre, soit dans les ganglions bronchiques lépreux, soit dans certaines parties du poumon, relativement saines en apparence. « Les bacilles de la tuberculose existent seulement dans les cavernes et les nodules tuberculeux visibles à l'œil nu. Ils y sont assez rares, et leur distribution à la limite des nodules caséeux ou dans quelques cellules géantes, leur forme ondulée, contraste absolument avec la disposition des bacilles de la lèpre.

Cette destruction du poumon par la tuberculose est en rapport avec un petit nombre de bacilles, tandis que, si l'on avait affaire à des ulcérations et nécroses causées par la lèpre, on y trouverait des myriades de bacilles lépreux, dans toutes les cellules »

Influenza. — Les considérations dans lesquelles nous sommes entrés à propos des infections mixtes dans l'influenza, nous ont déjà montré que les mêmes microbes provoquaient les infections secondaires de cette maladie.

Dans les otites, dans les suppurations des séreuses, dans les pneumonies ou les broncho-pneumonies survenant comme autant de complications plus ou moins tardives, on retrouve les bactéries que nous avons déjà énumérées.

Le streptocoque et le pneumocoque sont des germes le plus souvent rencontrés.

La gravité de la complication dépend de la nature du germe secondairement en cause.

Hanot [2] a bien résumé le rôle du streptocoque dans l'influenza.

[1] Cornil et Babès ; *Les bactéries*, 2e édition, 1890, tom. II, pag. 504.

[2] Hanot ; *Infection par le streptocoque au cours de la grippe* (Soc. médic. des hôpitaux, 21 juillet 1893).

Il a montré que le microbe en chaînettes semblait trouver dans le bacille de la grippe un puissant auxiliaire pour se manifester au plus haut degré de sa virulence, tantôt réalisant pour son compte l'infection générale, la septicémie streptococcique, tantôt créant des infections locales, pleurales, pulmonaires, méningées, tantôt enfin jouant le rôle de simple agent pyogène. « Dans bien des cas, ajoute-t-il, il (le streptocoque) se substitue à lui, et commande seul à la fois, la symptomatologie et le pronostic de l'affection ».

Scarlatine. — Le streptocoque n'est pas seulement dans la scarlatine un agent d'infection mixte, il est encore un agent d'infection secondaire que l'on retrouve presque toujours dans le pus des abcès, dans les foyers hémorrhagiques et souvent dans le sang. Divers auteurs tels que Kurth, d'Espine et Marignac, ont voulu assigner aux streptocoques isolés chez les scarlatineux quelques caractères biologiques particuliers. Nous avons essayé de montrer, avec M. Bezançon [1], que les caractères différentiels invoqués étaient instables, infidèles et trompeurs, et qu'on les retrouvait sur d'autres espèces de streptocoques retirées de la bouche normale et pathologique.

Les microbes en chaînettes des scarlatineux ressortissent donc du streptocoque pyogène, comme l'avait soutenu Marie Raskin.

Certains auteurs ont pensé que le streptocoque si souvent rencontré dans la scarlatine devait être considéré comme l'agent pathogène de la maladie. Klein, en Angleterre, a été le promoteur de cette opinion. Bergé [2] et Ricochon l'ont soutenue ensuite, en France, en l'appuyant de ce fait, que l'on voit survenir des éruptions scarlatiniformes, à la suite de certaines infections streptococciques, chirurgicales ou puerpérales. La scarlatine chirurgicale ou puerpérale n'est qu'un érythème scarlatiniforme, semblable à ceux que peuvent produire diverses substances toxiques. La scarlatine médicale est une maladie dont la spécificité est assurée par son évolution clinique spéciale, aussi bien que par son histoire épidémiologique. Nous ne connaissons pas encore son germe pathogène, mais la bactériologie nous a du moins appris son affinité pour le streptocoque.

Le streptocoque a été souvent trouvé dans le rein ou dans l'urine des scarlatineux. Enriquez [3] sept fois sur neuf a isolé des germes patho-

[1] F. Vidal et F. Bezançon ; *Etude des diverses variétés de streptocoques. Arch. de médec. expériment.* 1890, pag. 398.

[2] Bergé ; *Pathogénie de la scarlatine* (*Société de Biologie*. 16 décembre 1893).

[3] Enriquez ; *Etude bactériologique des néphrites infectieuses*. Th., Paris, 1892.

gènes, de l'urine des scarlatineux : trois fois le streptocoque, trois fois le streptocoque associé à des staphylocoques, une fois le staphylocoque blanc à l'état de pureté. Lemoine [1] a trouvé constamment le streptocoque dans l'urine de 22 scarlatineux atteints d'albuminurie.

Je ne nie pas que ce microbe puisse frapper souvent le rein des scarlatineux comme il frappe souvent le rein d'autres infectés, mais au nom de la clinique, je considère que la néphrite aiguë scarlatineuse, caractérisée par des œdèmes généralisés, de l'oligurie, des hématuries, par son apparition souvent tardive, relève du germe spécifique encore inconnu. La pathologie médicale, comme la pathologie chirurgicale ou obstétricale, est encombrée d'infections à streptocoques, qui se compliquent fréquemment d'albuminurie, mais qui n'arrivent pas à constituer le tableau de la néphrite scarlatineuse. Ce tableau se trouve parfois réalisé par certaines néphrites de la syphilis secondaire ou par la néphrite aiguë, dite essentielle, qui n'est peut-être souvent que le résultat d'une scarlatine fruste.

L'angine du début doit être une angine spécifique due au virus scarlatin ; à la surface de l'amygdale scarlatineuse, les streptocoques toujours présents se multiplient secondairement comme ils le font à la surface de l'amygdale diphtérique, et sont prêts à profiter de la moindre érosion de la muqueuse pour pénétrer l'économie, exalter leur virulence et devenir ainsi des agents d'infection secondaire.

Quant à la néphrite scarlatineuse dont l'évolution est si spéciale, elle aussi est due au virus spécifique ; elle est aussi spéciale à la scarlatine que la paralysie est spéciale à la diphtérie.

Rougeole. — Le streptocoque, le pneumocoque, le staphylocoque, le colibacille, sont les agents d'infection secondaire presque toujours rencontrés dans les complications de la rougeole. Ils sont les agents des conjonctivites, des otites, des broncho-pneumonies. Le streptocoque est le microbe le plus fréquemment trouvé dans la broncho-pneumonie ; il est souvent associé au staphylocoque, au pneumocoque, au pneumo-bacille. La bactériologie de ces infections secondaires a été étudiée par Méry, Bouloche et Barbier.

Les injections surajoutées de la rougeole se localisent avec prédilection sur les voies respiratoires, comme celles de la scarlatine se localisent sur l'amygdale, le rein ou les séreuses. C'est là le fait de

[1] Lemoine ; *Rôle du streptocoque dans la scarlatine et ses complications* *Société médicale des hôpitaux*, 20 mars 1896.

l'infection spécifique, comme le dit M. Lemoine. Bien que nous ne connaissions pas encore le germe pathogène, il entre sans doute pour une part importante dans la pathogénie des accidents secondaires, en préparant par lui-même ou par ses toxines, les terrains spéciaux où il se porte de préférence.

Variole. — Nous avons vu qu'une infection mixte à staphylocoques est la règle dans la variole. L'infection secondaire par streptocoques paraît presque aussi fréquente, dans les cas terminés par la mort. Nous avons fait, avec M. Bezançon, l'autopsie de six varioleux ; dans tous les cas, du sang et des viscères, nous avons isolé en abondance des streptocoques très virulents. Ces microbes viennent de la cavité bucco-pharyngée, comme les staphylocoques des pustules viennent de la peau ; c'est en pénétrant l'économie du malade, que ces microbes récupèrent leur virulence ; les divers échantillons de streptocoques retirés de la bouche de ces mêmes varioleux étaient dénués de toute action pathogène.

Coqueluche. — Certaines bactéries décrites comme agents pathogènes de la coqueluche ne sont sans doute que des agents d'infection secondaire.

Dans les broncho-pneumonies coquelucheuses, on constate la présence de pyogènes vulgaires.

Haushalter[1], dans trois cas de broncho-pneumonie coquelucheuse survenue chez des enfants, a isolé du sang des cultures de staphylocoques dorés, dix jours après le début de l'infection secondaire.

Pneumonie. — Dans les descriptions qui précèdent, nous avons vu constamment le pneumocoque associé aux germes les plus variés, intervenant au cours de maladies diverses.

La pneumonie primitive peut se compliquer d'infection secondaire. On a observé, à la suite de la pneumonie, des méningites, des abcès, des arthrites à streptocoques ou à staphylocoques isolés ou associés.

Inversement, Roger[2] a montré que les pneumonies ou les méningites survenant au cours de l'érysipèle étaient souvent dues au pneumocoque. Il a insisté sur leur fâcheux pronostic ; les toxines

[1] Haushalter, *Trois cas d'infection par le staphylocoque doré dans le cours de la coqueluche. Arch. de méd. expériment.* 1890, pag. 628.

[2] Roger ; *Des infections pneumococciques dans l'érysipèle. Revue de médecine,* 1895, pag. 281.

du streptocoque exaltent sans doute la virulence du pneumocoque.

Dans l'hépatisation grise de la pneumonie suppurée, quelques bactériologistes ont trouvé des microbes d'infection secondaire. Netters écrit, dans le *Traité de médecine*, que, dans la pneumonie, l'infiltration purulente, l'abcès du poumon, sont dus à l'action du streptocoque ou du staphylocoque pyogène.

L'hépatisation grise et même les abcès pulmonaires peuvent, dans certains cas, relever du pneumocoque seul, comme en témoignent les observations de Zenker et de Griffon[1]. J'ai étudié, avec Griffon, un fait semblable, et M. Bezançon m'a dit en avoir recueilli plusieurs observations.

Blennorrhagie. — La blennorrhagie, maladie généralement locale, peut prêter à l'éclosion de manifestations multiples, dues à la généralisation du gonocoque. Comme toute maladie infectieuse, elle peut se compliquer également d'infections secondaires.

Les pyélites et les pyélonéphrites consécutives à la blennorrhagie sont dues le plus souvent au coli-bacille, quelquefois aux staphylocoques.

Les arthrites et les salpyngites sont occasionnées, souvent, par le gonocoque ; elles peuvent être provoquées également par les germes pyogènes vulgaires.

Dans des bubons suppurés et des abcès péri-uréthraux, on a isolé des staphylocoques.

On a rapporté quelques cas d'endocardite ulcéreuse ou de pyohémie à streptocoque ou à staphylocoque, survenus au cours de la blennorrhagie.

Fièvre jaune. — Sanarelli[2] a montré que, dans certaines formes de fièvre jaune, le bacille ictéroïde découvert par lui pouvait être complètement supplanté, par les germes d'infection secondaire, diffusés dans l'organisme. Le cadavre, dans ces cas, paraît être celui d'un individu ayant succombé à une septicémie pure[2] ou à une infection mixte générale, avec disparition ou extrême rareté du bacille spécifique.

Sanarelli a étudié l'action réciproque *in vitro* des cultures de son bacille ictéroïde, et des différents microbes d'infection secondaire isolés par lui : coli-bacille, streptocoque, staphylocoque doré

[1] Griffon ; *Présence du seul pneumocoque dans la pleurésie lobaire suppurée. Presse médicale*, 1896, pag. 366.

[2] Sanarelli ; *Etiologie et pathologie de la fièvre jaune*, deuxième mémoire. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895, pag. 673.

et proteus. Nous n'avons pas à entrer ici dans les détails de ces expériences, dont voici les conclusions principales :

Lorsque les conditions de développement sont égales, le streptocoque prend toujours le dessus sur le bacille ictéroïde. Le streptocoque peut se bien développer là où s'est développé le bacille ictéroïde ; mais le bacille ictéroïde ne peut croître là où a végété le streptocoque.

Entre le bacille ictéroïde et le staphylocoque doré, il existe un antagonisme plus prononcé encore, à l'avantage complet du second.

Entre le bacille ictéroïde et le coli-bacille se révèle un antagonisme manifeste, quoique moindre que celui déjà signalé entre le staphylocoque et le bacille ictéroïde.

Ces faits expliquent suffisamment les résultats si souvent négatifs obtenus, lors de la recherche du bacille ictéroïde sur le cadavre.

Peste. — Chez les pesteux, des germes divers peuvent s'associer au bacille de Yersin dans les bubons ou dans l'organisme.

Wyssokowitz et Zabolotny [1] ont trouvé, dans des cas de pneumonies pesteuses primitives ou secondaires, le bacille spécifique soit en cultures pures, soit mélangé au pneumocoque ou au streptocoque.

Sticker [2] a fait récemment semblable constatation.

Chez des dysentériques, la maladie évolue sous forme de septicopyhémie avec métastases purulentes ; elle est alors le résultat d'une infection mixte causée par le bacille de la peste et par le streptocoque.

Enfin, d'après Sticker, la suppuration locale du bubon ne se produit que par association microbienne. Dans tous les cas, où il a ouvert des bubons abcédés, cet expérimentateur a trouvé des streptocoques et des staphylocoques mélangés au microbe de la peste.

Quand le bubon est simplement liquéfié sans être suppuré, on ne trouve que le bacille spécifique.

Sticker pense que, dans les publications antérieures à la sienne, on n'avait pas suffisamment distingué l'état de fluidification de l'état de suppuration du bubon.

Le bubon du chancre mou suppure au contraire sans intervention d'infection secondaire. C'est seulement par exception qu'on en isole le staphylocoque doré.

[1] Wyssokowitz et Zabolotny ; *Recherches sur la peste bubonique. Annales de l'Institut pasteur*, 1897, pag. 663.

[2] Sticker ; *Ueber die Pest nach Erfahrungen in Bombay. Münchener Medicinische Wochenschrift*, 1898, pag. 11.

L'étude des infections secondaires, en nous renseignant sur la nature des diverses complications propres aux maladies spécifiques, nous apprend que nous devons redouter tout autant pour nos malades la contagion des infections secondaires que la contagion de l'infection primitive. Elle nous montre que le voisinage d'un érysipèle, d'un phlegmon, d'une broncho-pnèumonie, est aussi dangereux pour le scarlatineux, le diphtérique ou le rubéolique que pour la nouvelle accouchée. La prophylaxie tire parti de ces données, qui imposent au médecin de craindre parfois le contact de malades atteints de la même affection primitive, mais touchés par des infections secondaires différentes.

V.

PATHOGÉNIE DES INFECTIONS MIXTES ET DES INFECTIONS SECONDAIRES.

Au cours de cette étude sur les associations microbiennes dans les maladies humaines, nous avons eu plus d'une fois l'occasion de rappeler les interprétations émises sur la pathogénie de quelques-unes d'entre elles. Il nous reste à jeter un coup d'œil d'ensemble sur ce que l'on sait du mécanisme qui préside à leur formation et à rapporter les recherches faites à ce sujet dans quelques maladies expérimentales.

L'infection primitive peut agir en ouvrant brutalement une porte d'entrée et en permettant aux germes secondaires de pénétrer par effraction dans l'organisme. L'invasion subite du colibacille dans le péritoine à travers l'ulcération perforée de l'intestin typhique est l'exemple le plus frappant de ce processus.

Il faut reconnaître que le mécanisme est rarement aussi simple. Pour que l'infection seconde se produise, il ne suffit pas que la maladie première ait occasionné l'ulcération de notre peau ou de nos muqueuses. La barrière est levée, mais la route n'est pas libre. La défense s'est vite organisée autour de la perte de substance ; la réaction inflammatoire a préparé la mobilisation des phagocytes qui sont à l'endroit voulu, juste à temps pour l'heure du combat.

Tout l'effort de l'association microbienne peut porter localement au niveau de la porte d'entrée, et cela par deux procédés différents. L'une des espèces en concurrence peut agir directement en accaparant les phagocytes qui, occupés à l'englober, ne sont plus assez

nombreux pour s'opposer à la pénétration de l'espèce associée ; c'est le cas pour le tétanos comme nous l'ont montré les belles expériences de M. Vaillard. L'une des espèces peut agir encore en sécrétant localement des toxines qui écartent immédiatement les phagocytes par chimiotaxie négative. Dans les expériences bien connues de MM. Roux et Nocard, c'est peut-être par un processus analogue que l'injection d'un agent chimique, tel que l'acide lactique ou le tri-méthylamine, permet l'infection par les spores du virus atténué du charbon symptomatique, spores qui, inoculées seules dans un muscle non préparé, eussent été incapables de produire la maladie.

Un microbe déjà installé dans les profondeurs de l'organisme peut, suivant sa localisation, prêter à l'éclosion d'une infection secondaire par les procédés les plus variés et les plus inattendus.

Dans la thèse de Meunier [1] on trouve de nombreux faits tirés de l'observation humaine, montrant comment des ganglions bronchiques tuberculeux peuvent, suivant leur topographie, altérer et enflammer par compression tels ou tels filets du pneumogastrique destinés au plexus pulmonaire et sont ainsi la cause indirecte de broncho-pneumonie ou de gangrène éclatant dans le territoire pulmonaire ainsi dysnervé.

Penzoldt a rapporté l'histoire d'une femme qui, atteinte de sténose laryngée syphilitique, fut prise de névrite du vague et mourut de pneumonie suppurée.

Voilà donc des exemples d'une infection primitive réalisant comme infection secondaire la pneumonie du vague, qui depuis Valsalva et Morgagni exerce la sagacité des cliniciens et des expérimentateurs.

On conçoit qu'une gomme syphilitique ou qu'un tubercule venant à se développer sur le quatrième ventricule trouble le glycolyse et occasionne l'hyperglycémie qui favorise, avec la facilité que l'on sait, les infections secondaires pyogènes.

Ce sont là les résultats de localisations bactériennes tout à fait accidentelles.

Les faits expérimentaux abondent par contre, pour nous montrer comment l'imprégnation de l'organisme par les toxines d'une infection première le rendent apte à contracter une infection seconde.

M. Bouchard avait prévu que les sécrétions d'un germe devaient

[1] Henri Meunier ; *Du rôle du système nerveux dans l'infection de l'appareil broncho-pulmonaire.* Thèse de Paris, 1896.

influencer un autre germe et avait montré que la diminution des putridités intestinales atténuait la furonculose.

Grawitz et de Bary [1] ont établi que les produits de sécrétions microbiens facilitent le développement des germes de la suppuration.

Roger [2] a montré que si on inoculait simultanément au lapin une culture de charbon symptomatique et une culture de *prodigiosus*, l'animal succombait rapidement. Chacune de ces cultures, prise isolément, est inoffensive pour ce microbe. Roger a montré que le *prodigiosus* agit par ses substances toxiques. Il suffit d'introduire dans la veine d'un lapin une goutte de toxine de *prodigiosus* soluble dans la glycérine et d'injecter en même temps une goutte de culture du charbon symptomatique dans une cuisse, pour voir l'animal succomber dans les vingt-quatre heures.

Monti [3] a rendu la virulence au pneumocoque atténué en l'inoculant en même temps que les substances solubles du *proteus* ou de diverses bactéries de la putréfaction.

Trombetta [4] a relevé la virulence de staphylocoques atténués en les inoculant avec des germes saprophytes ou avec les pathogènes les plus divers.

Vincent [5], a montré qu'on augmentait la virulence du bacille typhique en l'inoculant simultanément avec une culture de streptocoque. Nous avons vu ensuite avec M. Chantemesse [6], que l'injection d'une culture de bacille typhique et d'une culture stérilisée de streptocoque augmentait les effets pathogènes du bacille. M. Vincent [7] a confirmé nos expériences et a établi qu'inversement on pouvait rendre pathogène le streptocoque pour le cobaye, en intoxiquant en même temps l'animal avec les produits solubles secrétés par le bacille typhique.

[1] Grawitz et de Bary ; *Ueber die Ursachen der subkulanen Entzündung und Eiterung. Virchow's Archiw.*, Bd, VIII, 1887.

[2] Roger ; *Des associations microbiennes*. Société de Biologie, 19 janvier 1889.

[3] Monti ; *Influenza dei prodotti tossici dei saprofitis sulla restituzione della virulenza ai microparassiti attenuati. Atti della R. Acad. dei Linui*. Vol. II, 1889, n° 7.

[4] Trombetta ; *Die mischinfectionen bei den akuten Eiterungen. Centralblatt für Bactériol.*, 1892. Bd. XII, pag. 121.

[5] Vincent ; *Recherches bactériologiques sur l'infection mixte par le bacille typhique et le streptocoque*. Soc. méd. des hôpitaux, 13 novembre 1891.

[6] Chantemesse et Widal ; *Etude expérimentale sur l'exaltation, l'immunisation et la thérapeutique de l'infection typhique. Annales de l'Institut Pasteur*, 1892.

[7] Vincent ; *Etude sur les résultats de l'association du streptocoque et du bacille typhique. Annales de l'Institut Pasteur*, 1893, pag. 541.

Sanarelli[1] a exalté la virulence du bacille typhique, en l'inoculant en même temps que les cultures stérilisées de colibacille.

Galtier[2] a rendu toute son activité à la bactéridie du vaccin, en l'inoculant avec une culture de charbon symptomatique.

Avec M. Bezançon, nous avons donné des propriétés pathogènes au streptocoque de la bouche normale, en l'inoculant en même temps qu'un colibacille virulent.

Mühlmann[3] a renforcé la virulence du pneumocoque atténué, en l'associant à la bactéridie charbonneuse ou à sa culture stérilisée. La bactérie, d'après le même auteur, rend le lapin plus sensible à l'action des produits toxiques du pneumocoque.

Mosny[4] a montré comment l'association du staphylocoque au pneumocoque augmentait la virulence de ce dernier microbe. Cette virulence atteint son apogée lorsqu'on inocule au lapin un pneumocoque ensemencé dans une culture filtrée de staphylocoque doré.

L'immunité acquise, comme l'immunité naturelle, peut être détruite par certaines associations microbiennes. Mühlmann a rapporté qu'un lapin immunisé contre le pneumocoque par une première inoculation succombe, si on lui fait une inoculation de pneumocoque atténué et d'une dose de charbon virulent insuffisante pour le tuer à l'état normal.

Nous savons que l'action favorisante des substances solubles d'un microbe ne s'étend pas seulement à des bactéries associées; les recherches de M. Bouchard, de MM. Roger, Charrin, Courmont et Rodet, ont montré comment les substances solubles peuvent prédisposer à l'action pathogène de leurs microbes producteurs.

Comment se fait l'exaltation de la virulence des germes associés dans les infections combinées? Est-ce par simple contact de leurs substances secrétées? Est-ce par l'intermédiaire de l'organisme qui, affaibli par une infection première, se laisse envahir par des saprophytes, acquérant de la virulence en s'adaptant à ce nouveau milieu?

Les expériences *in vitro* décrites tout au long par mon co-rapporteur, M. Malvoz, montrent l'action favorisante de diverses bactéries

[1] Sanarelli; *Etude sur la fièvre typhoïde expérimentale. Annales de l'Institut Pasteur*, 1892, pag. 721.

[2] Galtier; *Influence de certaines causes sur la réceptivité, association bactérienne.* Académie des Sciences, 2 janvier 1896.

[3] Mühlmann; *Zur Mischinfecktionsfrage. Centralbl. für Bakteriologe*, 1894, Bd. XV, pag. 885.

[4] Mosny; *Recherche sur l'association du pneumocoque avec le staphylocoque pyogène doré. Soc. de Biol.*, 29 décembre 1894.

développées dans le voisinage l'une de l'autre. Bien qu'on ne puisse conclure forcément de ce qui se passe *in vitro* à ce qui se passe dans l'organisme, il faut reconnaître que c'est en partant d'expériences faites sur milieux nutritifs que Metschnikoff a pu dépister certaines bactéries favorisant l'action du vibrion cholérique dans l'organisme.

Bernheim[1] a prétendu que, si l'on ensemencait des bacilles diphtériques dans une culture filtrée de streptocoques, ces bacilles subissaient une augmentation de virulence qui persistait après plusieurs réensemencements. V. Dungern[2] n'a pas confirmé cette partie des expériences de Bernheim. On sait, par contre, comme l'ont montré les premiers MM. Roux et Yersin[3], qu'en inoculant à un cobaye un mélange de culture de streptocoques très actifs,et de bacilles de la diphtérie atténués, on renforce la virulence de ces derniers.

En ensemençant dans une même solution de sucre deux microbes, celui du charbon symptomatique et un microcoque, Nencki[4] a trouvé dans la culture de l'alcool butylique, qu'aucun de ces microbes isolés ne peut fournir. Duclaux[5] a fait observer que ce n'est là qu'une variation dans le mode de fermentation, variation qui peut être sous la dépendance de la vie plus ou moins anaérobie qu'impose à l'un de ces microbes la culture mélangée. Ce n'est donc pas dans cette direction qu'il faut chercher, d'après Duclaux, l'explication des symbioses pathologiques.

Les toxines d'un premier microbe infectant doivent mettre en jeu des procédés divers, pour préparer la voie dans l'organisme aux infections secondaires.

On se rappelle les expériences de M. Sanarelli, qui inocule des toxines typhiques filtrées sous la peau d'un animal, et voit de ce fait des colibacilles déposés à la surface d'une muqueuse de cet animal acquérir une virulence qu'ils n'avaient pas auparavant. Cette expérience répond à un fait courant d'observation. On sait avec quelle

[1] J. Bernheim ; *Ueber die Mischinfection bei Diphtherie-Klinische und experimentelle untersuchung. Zeitschr. f. Hygiène*, Bd. XVIII, H. 3, pag. 529.

[2] V. Dungern ; *Die Bedeutung der Mischinfection bei diphterie. Ziegler Beitrage*, Bd. XXII.

[3] Roux et Yersin ; *Contribution à l'étude de la diphterie. Annales de l'Institut Pasteur*, 1890, pag. 385.

[4] Nencki ; *Ueber Mischculturen. Centralblatt für Bakteriol*, 1892, tom. XI, pag 225.

[5] Duclaux ; *Analyse du travail de Nencki. Annales de l'institut Pasteur*, 1892, pag. 285.

fréquence on voit les saprophytes de nos cavités naturelles acquérir des qualités pathogènes au cours des infections.

Les expériences de MM. Mosny et Marcano [1] ont montré que la seule introduction de la toxine du staphylocoque doré peut, sans déterminer aucun accident immédiat, provoquer à plus ou moins longue échéance la mort des animaux, à la suite de suppurations dues à l'issue hors de l'intestin des microbes qui s'y trouvent à l'état normal. La modification du terrain occasionnée par l'inoculation de toxines staphylococciques aurait suffi à donner cette nocivité aux saprophytes.

C'est en pénétrant dans l'organisme et en s'y adaptant que les microbes d'infections secondaires doivent surtout acquérir leur virulence. L'inoculation de bactéries associées est devenue un procédé banal de laboratoire, pour augmenter les qualités pathogènes d'un microbe peu actif.

Nous avons vu comment, au niveau même de la porte d'entrée, les toxines sécrétées par le premier envahisseur pouvaient écarter les phagocytes par chimiotaxie négative. Pour M. Bouchard, les toxines pourraient encore affaiblir le processus phagocytaire indirectement par l'intermédiaire du système nerveux central. Les centres moteurs qui commandent la dilatation vasculaire et règlent la vitesse du courant sanguin, impressionnés par les toxines (Charrin et Gley) empêcheraient l'exégèse des globules blancs.

Les lésions cellulaires dégénératives de certains organes, causées par les toxines infectieuses, doivent faciliter parfois les invasions microbiennes secondaires.

Nous avons vu dans un chapitre précédent combien étaient fréquentes les infections secondaires chez les hommes morts de fièvre jaune.

M. Sanarelli a constaté que, chez le chien, la chèvre et le singe morts infectés de fièvre jaune, on trouve le bacille spécifique souvent mélangé au streptocoque, au colibacille ou au staphylocoque. Chez le cobaye et le lapin, quelle que soit la durée de la maladie, le bacille ictéroïde se trouverait, au contraire, à l'état de pureté absolue dans le cadavre Or, M. Sanarelli a constaté que dans la cellule hépatique de la chèvre, du chien, du singe et de l'homme, le poison amaril détermine une profonde lésion dégénérative, tandis qu'il n'exerce

[1] Mosny et Marcano ; *De l'action de la toxine du staphylocoque pyogène doré sur le lapin, et des infections secondaires qu'elle détermine.* Acad. des Sc., 3 décembre 1894.

aucune action sur le foie des petits rongeurs. Aussi, ce savant se demande si la lésion spécifique de la cellule hépatique ne serait pas la cause principale des invasions microbiennes secondaires si constantes dans cette maladie. L'infection combinée serait due, dans ce cas, aux profonds processus dégénératifs du principal organe de la défense, contre les invasions des microbes intestinaux.

On sait depuis longtemps la gravité de l'érysipèle de la lymphangite, en un mot, de la moindre infection survenant chez les brightiques infiltrés. Leur apparition équivaut souvent à un arrêt de mort.

Les expériences de Polacci, de Pernice, de Fischer, ont établi qu'on favorisait l'infection, en mettant obstacle à l'élimination rénale. Les altérations rénales résultant d'une infection première doivent, par un procédé analogue, favoriser parfois l'évolution des infections secondaires. MM. Charrin et Riche ont rapporté une observation clinique en faveur de ce fait.

Plus nous allons, plus nous voyons combien doivent être complexes les causes dont dépendent les processus infectieux mixtes.

Certaines altérations cellulaires ou humorales qui paraissaient prédisposer aux associations microbiennes se retrouvent dans les maladies de la nutrition, dans les maladies nerveuses, dans les cachexies. On conçoit donc qu'au cours de ces divers états morbides, on puisse voir survenir les localisations dues au pneumocoque, aux pyogènes, aux *proteus*, qui compliquent si souvent les infections primitives.

VI.

LES ANTAGONISMES MICROBIENS.

L'antagonisme proclamé entre certaines infections, telles que la fièvre typhoïde et la tuberculose par exemple, ne résiste pas à l'examen des faits.

Divers observateurs ont rapporté des cas d'amélioration passagère, occasionnés par l'érysipèle survenant au cours de syphilides, de tumeurs malignes, de tuberculose cutanée. Ces faits, jusqu'ici, sont restés isolés et sans grande importance pratique.

Fehleisen [1] pense que le streptocoque agit sur le lupus en diminuant la virulence du bacille de Koch.

Certains auteurs ont prétendu que le streptocoque, en s'introdui-

[1] Fehleisen ; *Die aetiologie des erysipel*. Berlin, 1888.

sant directement dans les cellules de nouvelle formation, en amenaient la mort. D'autres ont soutenu que ce n'est pas au streptocoque mais aux leucocytes attirés par lui, ou plutôt par ses toxines, qu'il allait rapporter l'honneur de ces améliorations. Il faut se garder d'exagérer cette action bienfaisante qui, en clinique, reste encore tout à fait exceptionnelle.

Les associations bactériennes faites *in vitro* fournissent, au contraire, des exemples multiples d'antagonisme microbien. De même, au point de vue expérimental, l'atténuation du pouvoir pathogène d'un microbe, par association avec une autre bactérie, est un fait aujourd'hui solidement établi.

Nous allons donner quelques exemples de ces associations curatrices.

Les tentatives les plus heureuses ont porté sur le charbon bactéridien. Pasteur [1], là encore, est l'initiateur. Le premier, il remarque que les bactéridies charbonneuses, inoculées à un animal en même temps que d'autres microbes, ne provoquent pas chez lui le charbon.

Emmerich [2] étudie systématiquement la question et, par des expériences variées, montre que le streptocoque de l'érysipèle s'oppose au développement des bactéridies. Par inoculation de streptocoques, il a empêché, dans un grand nombre de cas, l'infection charbonneuse de se produire et a pu sauver des animaux qui présentaient déjà des signes d'infection charbonneuse.

Watson-Cheyne [3] et Pawlowsky [4] confirment la plupart des faits avancés par Emmerich.

Pawlowsky démontre de plus que le pneumobacille et le *prodigiosus* empêchent l'action pathogène des bacilles du charbon.

M. Bouchard [5] a établi que le bacille du pus bleu avait la même action antagoniste vis-à-vis de la bactérie charbonneuse inoculée aux animaux. Freudenreich [6] a confirmé le fait.

[1] Pasteur ; *Etudes sur la maladie charbonneuse*. Compte-rendu Acad. des Sciences 1877, pag. 107.

[2] Emmerich ; *La guérison du charbon. Arch. f. Hygiene*, tom. VI, pag. 442.

[3] Watson-Cheyne ; *London Medical Record*, 1887.

[4] Pawlowsky ; *Heilung des Milzbrands durch Bakterien und das Verhalten der Milzbranbacillen in Organismus. Virchow's Archiv*, tom. CVIII, 1887, pag. 494.

[5] Bouchard ; *Influence qu'exerce sur la maladie charbonneuse l'inoculation du bacille pyocyanique*. Acad. des Sciences.

[6] Freudenreich ; *Sur l'action du bacille pyocyanique sur la maladie charbonneuse. Annales de Micrographie*, 1889, n° 10. Cité par Blagovestchensky.

MM. Guignard et Charrin [1] ont vu que, si l'on inoculait à des cobayes des cultures du charbon et du pus bleu, mélangées depuis un certain temps, on constatait une diminution de la virulence des bactéridies. Les animaux mouraient mais avec survie.

MM. Woodhead et Cartwright Wood [2] ont arrêté, chez certains animaux, le développement du charbon en leur inoculant des cultures stérilisées du pus bleu.

M. Bouchard [3] n'a pas confirmé complètement les expériences de ces derniers auteurs. Il ne nie pas que les cultures du pus bleu ne puissent ralentir l'évolution du charbon, mais il n'a jamais vu les animaux guérir d'une façon définitive.

Buchner [4], a vu que les cultures stérilisées du bacille de Friedlaender arrêtent l'évolution du charbon mieux que ne le font les cultures vivantes.

Enfin Blagovestchensky [5], dans un travail où il étudie par quel mécanisme le bacille pyocyanique et la bactéridie exercent une action réciproque l'un sur l'autre, conclut que les bacilles pyocyaniques sont plus forts que les bactéridies « aussi bien en dehors de l'organisme qu'à son intérieur. Leurs avantages, ajoute-t-il, dépendent de l'action directe de leurs produits sur les bactéridies, dont ils arrêtent l'activité physiologique ».

Blagovestchensky remarque sagement qu'il ne faudrait pas généraliser ce résultat et l'appliquer à tous les cas d'antagonisme.

Les explications données sur le mécanisme des associations microbiennes peuvent, en effet, être valables pour un cas et insoutenables pour un autre. Roger [6] a montré dans cet ordre d'idées que la même association microbienne pouvait avoir des effets diamétralement opposés, suivant l'espèce animale en expérience. D'après lui, l'action pathogène de la bactéridie sur le cobaye est augmentée par l'association d'une culture stérilisée de *prodigiosus*; chez le lapin, cette association atténuerait, au contraire, le charbon.

[1] Guignard et Charrin; *Action du bacille pyocyanique sur la bacteridie charbonneuse.* Acad. des Sciences, avril, 1889.

[2] Woodhead et Cartwright Wood; *De l'action antidotique exercée par les liquides pyocyaniques sur le cours de la maladie charbonneuse.* Acad. des Sciences, 1889, tom. CIX, n° 26.

[3] Bouchard; *Action des produits sécrétés par les microbes pathogènes*, Paris, 1890.

[4] Buchner; *Berl. klin. Wochenschrift*, 1890, n° 18.

[5] Blagovestchensky; *Sur l'antagonisme entre les bacilles du charbon et ceux du pus bleu. Annales de l'Institut Pasteur*, 1890, pag. 689.

[6] Roger; *Association microbienne.* Société de Biologie, 18 mai 1895.

M. Metschnikoff [1] a commencé la recherche de microbes pouvant empêcher l'action pathogène du vibrion cholérique. « L'influence de ces microbes pourrait être mise en cause, dit-il, comme facteur de la résistance de l'homme contre le choléra, si fréquente en général, surtout dans les localités indemnes. » Il a particulièrement étudié l'influence empêchante qu'un bacille liquéfiant retiré de l'intestin d'un cobaye a sur l'activité cholérigène des vibrions.

MM. Roux et Martin ont rapporté qu'un coccus spécial dit coccus Brisou, trouvé dans l'exsudat d'angines diphtériques, loin d'avoir une fâcheuse signification, lorsqu'il était associé au bacille de Loëffler, comportait plutôt un bon pronostic.

Verneuil et Beretta ont soutenu que l'invasion des abcès froids par des microbes pyogènes vulgaires était une circonstance favorable, pouvant amener la guérison du foyer tuberculeux. Personne jusqu'ici n'a donné confirmation d'un tel fait.

Nous ne rappelons que pour mémoire les tentatives infructueuses de Cantani, essayant de traiter les tuberculeux en leur faisant inhaler des cultures stérilisées de *bacterium termo*.

Jusqu'à présent, l'étude des antagonismes microbiens n'a fourni aucune application à la thérapeutique humaine.

Nous avons vu qu'il fallait se garder de croire que les résultats obtenus par une association microbienne sur une espèce animale étaient forcément applicables à d'autres espèces et par conséquent à l'homme. La série d'expériences que nous avons rapportées à propos du charbon nous prouvent pourtant que des produits microbiens peuvent aider à la guérison d'un organisme infecté. On peut donc se demander si un jour on n'arrivera pas à combiner pour l'homme des associations salutaires. En rapportant ses premières expériences sur ce sujet, Pasteur disait, il y a plus de vingt ans : « Tous ces faits autorisent peut-être les plus grandes espérances au point de vue thérapeutique ». Ses disciples n'ont pas abandonné ces espérances, et, pour M. Duclaux [2], la bactériopathie n'a pas encore dit son dernier mot.

[1] Metschnikoff ; *Loc. cit.*

[2] Duclaux ; *Histoire d'un esprit*, Paris 1896, pag. 319.

VII.

SUPERPOSITION DES ACTIONS HUMORALES PROPRES A CHAQUE MICROBE DANS LES INFECTIONS COMBINÉES.

Il était intéressant de rechercher comment se présentaient les réactions humorales acquises par l'organisme au cours des infections combinées. Pour cette étude, nous avons fait appel à la réaction agglutinante, qui se laisse mesurer d'un jour à l'autre avec la facilité que l'on sait.

Nous avons déjà montré, avec M. Sicard [1], qu'on pouvait obtenir chez un même animal un sérum doué de propriétés agglutinatives à la fois pour le bacille typhique et pour le vibrion cholérique. Cette superposition de double réaction peut s'obtenir, soit par injection simultanée d'un mélange de culture typhique et cholérique, soit par inoculations successives de ces cultures. L'inoculation de la seconde culture peut être faite alors même que le sérum de l'animal en expérience a déjà acquis la réaction agglutinante vis-à-vis de la première. Des recherches sur la puissance agglutinative d'un même sérum vis-à-vis des deux microbes, nous avaient déjà montré que la réaction typhique était plus précoce et plus intense que la réaction cholérique.

Nous avons, depuis lors, poursuivi cette étude, et nous avons pu, avec M. Sicard, par inoculation de cultures de bacilles typhiques, de vibrions cholériques, de colibacilles, de pneumobacilles de proteus, faire apparaître chez le même animal toute une superposition de propriétés agglutinatives. Le même sérum est doué d'un pouvoir agglutinatif différent vis-à-vis ces divers microbes inoculés aux mêmes doses Cette différence dans le degré de la puissance agglutinative d'un sérum vis-à-vis ces différents microbes est indépendante de la quantité et de la durée des inoculations, pourvu que les cultures de toutes les espèces aient été inoculées aux mêmes doses. Dans ces conditions, et pour la série des microbes que nous venons d'énumérer, nous avons toujous vu un même sérum agglutiner le

[1] Widal et Sicard; *Etude sur le sérodiagnostic et sur la réaction agglutinante chez les typhiques. Annales de l'Institut Pasteur*, mai 1897.

bacille typhique et le *proteus*, plus puissamment que le vibrion cholérique et le colibacille. Nous avons vu ces différences persister dans le sérum d'un animal inoculé depuis neuf mois.

La superposition des réactions agglutinantes se retrouve dans le sérum des petits issus de mères en cours d'expérience.

Avec M. Nobécourt nous avons cherché comment le sérum d'un même animal réagissait en présence des cultures de divers vibrions cholériques qui lui avaient été successivement inoculés. Nous avons vu que le sérum de ces animaux commençait par acquérir un pouvoir agglutinatif différent pour chacun des échantillons en expérience. Cette différence tend, dans certains cas, à s'atténuer avec le temps ; dans d'autres cas, elle persistait encore après plusieurs mois. Cette atténuation est, d'ailleurs, plus le fait de la durée de l'expérience que le fait des inoculations successives. Nous avons vu dans quelques cas un même sérum acquérir à peu près le même pouvoir agglutinatif, pour quelques vibrions retirés de l'homme et présenter un pouvoir différent pour des vibrions aquatiques. Même dans ces cas, tous les vibrions humains ne sont pas égaux devant le même sérum. Il nous est arrivé souvent d'obtenir un sérum agglutinatif à peu près au même taux pour divers échantillons provenant d'épidémies européennes (Hambourg, Constantinople, Paris 84), et ce même sérum présentait un pouvoir beaucoup plus faible, quelquefois presque nul vis-à-vis d'un échantillon isolé des selles d'un cholérique de l'Inde, échantillons que M. Metschnikoff avait mis obligeamment à notre disposition.

Le fait à retenir de ces expériences, au point de vue qui nous occupe, est le suivant. Lorsque des infections disparates se superposent chez le même individu, chacune d'elles impressionne les humeurs de l'organisme, pour son propre compte, à son heure, sans se laisser influencer par l'infection qui lui est associée. L'expérimentateur peut ainsi retrouver dans le sérum la marque de chacune de ces infections.

CONCLUSION GÉNÉRALE.

Il est peu de maladies infectieuses dans lesquelles on ne puisse voir apparaître des phénomènes de symbiose.

La symbiose peut préparer l'infection et cesser au moment où la maladie éclate. Son rôle dans ce cas est purement étiologique.

L'association peut se faire au cours ou au seuil même de la maladie. Deux infections intriquées vont se développer simultanément, influençant réciproquement leur marche, leur évolution et aggravant leur pronostic. C'est le fait de l'infection mixte.

L'infection seconde peut apparaître au cours, au déclin ou même dans la convalescence de la maladie première. Elle tient souvent le second plan et survient à la façon d'un incident épisodique ou clôtural pour compliquer la maladie. C'est le fait de l'infection secondaire.

On peut observer entre maladies infectieuses les associations les plus imprévues, mais quatre ou cinq microbes presque toujours les mêmes, hôtes normaux de notre surface cutanée ou de nos cavités naturelles, font en général les frais des infections combinées.

Le bactériologiste doit savoir qu'il est parfois difficile de reconnaître si le rôle de ces germes vulgaires est vraiment effectif. Ils peuvent être présents dans les produits infectieux des muqueuses, sans être pour cela toujours des associés ; ils y végètent alors, mais n'y germent pas.

Il est des microbes d'associations qui ont une prédilection pour certains germes spécifiques ; ils en sont, pour ainsi dire, les familiers, tel le streptocoque pour l'agent spécifique encore inconnu de la scarlatine.

Le mécanisme qui régit les infections combinées, variable d'une maladie à l'autre, présente la complexité de tous les phénomènes biologiques. Nous n'en connaissons pas tous les rouages. Une infection est un branle-bas de l'organisme, comme Ricord l'avait dit de la vérole, branle-bas qui peut susciter la défaillance de chacun de nos éléments et ouvrir ainsi la porte à des infections secondaires.

L'antagonisme microbien repose sur des faits expérimentaux indiscutables, mais la bactériothérapie, qui devrait en être la conséquence, n'est encore qu'un espoir.

En s'associant sur le même individu, les infections restent des entités, gardant chacune leur personnalité et leur indépendance. L'organisme reste marqué au sceau de chaque microbe infectant, comme en témoignent les réactions humorales.

La pathogénie n'a pas été seule à bénéficier de la notion des associations microbiennes. Le diagnostic, le pronostic, la prophylaxie, et même le traitement, en tirent chaque jour un large bénéfice.

Cette notion comporte encore un enseignement philosophique dont on ne saurait méconnaître la portée. Les sciences naturelles nous avaient déjà montré la force que donne aux espèces la pratique de la solidarité, et la pathologie nous enseigne quelle puissance elle concède aux plus petits des êtres vivants.

MONTPELLIER. — IMPRIMERIE CHARLES BOEHM

CONGRÈS FRANÇAIS

DE

MÉDECINE

QUATRIÈME SESSION

MONTPELLIER, 1898

PRÉSIDENT : M. LE PROFESSEUR BERNHEIM

RAPPORTS

TROISIÈME QUESTION

DE L'ÉTAT ACTUEL DE L'OPOTHÉRAPIE

MM. de Cérenville, Gilbert et Carnot, Mossé

MONTPELLIER

CAMILLE COULET, LIBRAIRE-ÉDITEUR

5, GRAND'RUE, 5

PARIS

MASSON ET Cie ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1898

CONGRÈS FRANÇAIS DE MÉDECINE

QUATRIÈME SESSION. — MONTPELLIER, 1898

RAPPORTS

MONTPELLIER. — IMPRIMERIE CHARLES BOEHM

CONGRÈS FRANÇAIS

DE

MÉDECINE

QUATRIÈME SESSION

MONTPELLIER, 1898

PRÉSIDENT : M. LE PROFESSEUR BERNHEIM

RAPPORTS

TROISIÈME QUESTION

DE L'ÉTAT ACTUEL DE L'OPOTHÉRAPIE

MM. de Cérenville, Gilbert et Carnot, Mossé

MONTPELLIER

CAMILLE COULET, LIBRAIRE-ÉDITEUR

5, GRAND'RUE, 5

PARIS

MASSON ET Cie ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1898

Rapport de M. le Dr de Cérenville, Professeur de Clinique médicale
à l'Université de Lausanne.

DE

L'ÉTAT ACTUEL DE L'OPOTHÉRAPIE

On entend par *opothérapie* la médication par les sucs extraits des glandes ou parenchymes. Cette définition n'est pas rigoureuse, puisqu'il s'agit de l'emploi thérapeutique de la substance des glandes aussi bien que des sucs. Combe a proposé le terme plus précis d'*organothérapie*, en opposition à la Sérothérapie. Peu importe le nom, c'est la chose qui doit être définie.

Au cours de ce travail, nous conserverons le terme d'opothérapie proposé par Landouzy, il est consacré en France et a, en outre, le mérite de la concision.

L'opothérapie repose sur cette notion que la fonction spécifique d'une glande altérée ou supprimée peut être rétablie par l'introduction dans l'organisme de la substance de la glande semblable de l'animal. Cette définition laisse à désirer, mais elle se complètera dans la suite de cet exposé.

Si le nom est moderne, la chose est ancienne, car ce n'est point de nos jours qu'est née l'idée d'utiliser les organes animaux pour la guérison des maladies de l'homme. Les vieilles pharmacopées, les pratiques populaires en disent long et permettent de curieux rapprochements avec la médication qui paraît aujourd'hui acquérir droit de cité dans la thérapeutique.

L'opothérapie a des prétentions, elle s'établit sur le terrain des faits expérimentaux et de l'observation exacte, ces caractères suffisent pour lui assurer une légitimation scientifique et pour la mettre à l'abri d'une analogie déplaisante avec les pratiques dont l'histoire conserve les traces.

Le cannibalisme n'est pas de l'opothérapie ; les Massagètes qui mangeaient les vieillards, les hommes de l'âge de la pierre, que Combe suppose avoir consommé la moelle des os longs, les barbares qui mangeaient le cœur de l'ennemi pour se donner du courage, n'étaient point des précurseurs, pas davantage que ceux qui absorbent la chair des carnassiers pour développer les vertus viriles. Il ne viendra à personne l'idée de qualifier de médicaments ce qui constitue la pharmacopée du *maître queux*, le rognon brochette, le foie sauté, la cervelle au beurre, pas même le beefsteak saignant.

Certaines pratiques anciennes se rapprochent davantage de l'opothérapie. La consommation des viscères d'animaux dans un but curatif, par exemple celle des poumons au cas de phtisie, du placenta contre les tranchées, était un pur empirisme sans doute, mais qu'il serait illogique de repousser de parti pris, car il est possible qu'il trouve justification avant qu'il soit longtemps. Quand la chatte qui a mis bas croque avec avidité sa provision d'arrière-faix, elle obéit à un instinct qui a très probablement sa raison d'être physiologique.

Les Chinois administrent le foie du chien enragé pour guérir la rage. En Sibérie sévit la peste des marmottes, contagieuse pour l'homme, qu'elle tue comme la peste bubonique. On la traite par l'ingestion des capsules surrénales de l'animal sain. Voilà de l'opothérapie populaire, que nous trouverions aisément d'accord avec des notions récentes.

On peut considérer la question de l'opothérapie sous deux faces, faire de l'empirisme, recueillir et ordonner les faits d'ordre thérapeutique, ou rechercher quelles sont les notions physiologiques ou pathologiques en corrélation avec les premiers, étudier ces rapports. C'est sous cet angle double que j'ai vu ma tâche, puisque j'ai l'honneur de me présenter devant un Congrès soucieux des progrès de la science, mais aussi devant une assemblée de médecins convoquée dans le pays où plus qu'ailleurs la médecine est restée conforme à sa destination supérieure, le perfectionnement de l'art de guérir.

M. le professeur Mossé traitera le chapitre de la thyroïde, qui forme la base de l'opothérapie. A MM. Gilbert et Carnot est dévolue la question du foie. J'ai embrassé le reste.

J'exposerai donc nos connaissances actuelles sur les sécrétions internes des glandes, dans les limites de ce qui m'incombe, les hypothèses invoquées pour l'interprétation de leur action physiologique, les troubles qui résultent de leur déviation pathologique, et enfin les faits d'ordre thérapeutique du ressort des diverses glandes. J'ai dû,

pour l'intelligence des questions générales, me permettre çà et là quelques incursions inévitables dans le domaine réservé à M. Mossé, comme je me plais à espérer qu'il en aura fait de même dans le mien.

La matière ne comporte pas une division absolument naturelle, du reste, et nos lecteurs seront exposés, en conséquence, à subir quelques répétitions ou doubles emplois.

I.

LES SÉCRÉTIONS INTERNES.

Certaines glandes de l'organisme ont pour fonction d'extraire du sang des substances spéciales pour les éliminer à l'extérieur, directement ou indirectement, par la voie de leurs canaux excréteurs, sous le nom de sécrétions externes. D'autres glandes, privées de canaux excréteurs, élaborent des produits qui font retour au sang veineux, directement ou par la voie de la lymphe, sous le nom de sécrétions internes. Il en est d'autres qui écoulent des sucs externes et possèdent en même temps la propriété de fournir une sécrétion interne.

On peut classer parmi les glandes de la première espèce les glandes salivaires, le rein, les glandes de l'estomac et de l'intestin, les glandes muqueuses, la prostate ; à la seconde appartiennent la thyroïde, la rate, les capsules surrénales, le thymus, la pituitaire ; à la troisième le foie, le pancréas, le testicule.

La glande mammaire et l'ovaire fonctionnent dans des conditions spéciales.

Cette classification, inexacte, ne répond point à la réalité, car le rôle des glandes ne consiste plus, comme l'enseignait antérieurement la physiologie, à former des sécrétions et des excrétions, mais aussi à élaborer des matériaux mystérieux pour les verser dans la circulation. C'est probablement une attribution commune à tous ces organes. Il appartenait à notre époque de mettre en lumière la fonction d'organes à structure glandulaire dont le rôle dans l'organisme était soupçonné mais point démontré.

Le terme de *sécrétion interne* appartient, paraît-il, à Brown-Séquard qui l'a employé dans ses communications relatives à l'extrait testiculaire, en 1891. Bien avant lui, la physiologie se posait des questions sur le rôle des glandes privées de conduit extérieur et leur devinait un pouvoir de sécrétion quelconque, sans disposer du reste d'aucun moyen de le démontrer. Il semble que Haller ait entrevu la fonction

de la thyroïde, mais c'est à Claude Bernard qu'il faut arriver (1867) pour rencontrer l'expression d'une vision très nette des substances qui sont élaborées par les glandes pour être noyées dans le sang. Peu après, de son côté, un autre grand maître, Schiff, contribuait puissamment au développement expérimental de la même notion, comme en témoigne son œuvre complète, récemment publiée.

En 1882 intervient une série de faits très importants par leur caractère de précision autant que par les conséquences pratiques qu'ils devaient entraîner à leur suite. C'est la date de la première communication de J.-L. Reverdin à la Société médicale de Genève, dans laquelle est pressentie la relation entre le myxœdème et l'ablation de la thyroïde. Dans un mémoire de ce chirurgien, paru en 1883 et dans un travail considérable de Kocher, de Berne, sur le myxoedème opératoire, de la même année, ces relations sont établies d'une façon complète. Un an après le physiologiste Schiff fit connaître une expérience capitale qui est bien réellement le piédestal de l'opothérapie. Il démontra que, pour guérir les accidents consécutifs à l'ablation de la thyroïde, il suffisait d'implanter dans le péritoine une thyroïde fraîche ou d'introduire dans l'organisme les principes actifs de la glande.

Par la vulgarisation de sa méthode de médication orchitique (1889-90), Brown-Séquard a communiqué à la notion des sucs glandulaires une impulsion extraordinaire. Il a cherché à démontrer l'efficacité de l'extrait testiculaire pour combattre la sénilité et réveiller les énergies du système nerveux, provoquant ainsi une large expérimentation, d'abord sur sa méthode spéciale, puis sur les substances extraites d'autres glandes par le même procédé. A ce titre, Brown-Séquard est un des fondateurs de l'opothérapie.

On a donné le nom de *médication séquardienne*, de séquardothérapie à l'emploi thérapeutique du suc orchitique ; l'appliquer à la médication générale par les sucs organiques serait une inutile complication de la nomenclature.

I. — Sources d'informations. Méthode.

Les moyens dont dispose le physiologiste pour l'étude des sécrétions internes, de leur nature et de leurs propriétés sont les suivants.

a). *L'expérimentation physiologique*, qui a pour instruments la réduction ou la suppression de l'organe pour observer les modifications fonctionnelles qui en résultent. Que cette vivisection soit expérimentale chez l'animal, qu'elle soit opératoire chez l'homme, peu importe,

le physiologiste et le chirurgien privent également l'être vivant de sa thyroïde, de ses ovaires, voire même de sa rate.

Il y a entre eux cette différence que l'un s'adresse à des organes sains et l'autre à des organes malades, en général du moins et la question de l'ovaire exceptée, puisque cette glande possède le privilège peu enviable d'être parfois extirpée à l'état de santé. L'un et l'autre peuvent observer les modifications morbides générales ou locales qui résultent de la privation et conclure, comme Reverdin et Kocher, du défaut de l'organe à la fonction de l'organe.

Le physiologiste trouve aussi un puissant moyen d'information dans les procédés qui permettent de restituer la fonction dans le corps privé de l'organe auquel elle est dévolue, par greffe, par ingestion ou par voie hypodermique.

b) *L'analyse chimique* des organes ou de leurs extraits.

c) *La pathologie* est une source précieuse de renseignements. Les altérations pathologiques qui mettent hors d'usage un organe et l'observation attentive des troubles de l'économie qui coexistent, peuvent éclairer la fonction dévolue à cet organe. Certains faits de cet ordre paraissent aisés à interpréter s'ils concernent des glandes à destination très spécialisée, d'autres restent plus problématiques et les conclusions qu'on en peut tirer restent incertaines. Le myxoedème strumiprive est le plus bel exemple du premier cas, le diabète pancréatique, la maladie d'Addison, du second.

Les faits relatifs à l'*évolution normale* rentrent dans le même procédé d'observation et peuvent jeter quelque lumière sur le rôle des glandes dans certains phénomènes de développement ou de transformation qui évoluent dans l'organisme en général ou dans certains organes. Exemple : les transformations d'aptitudes physiques ou psychiques, le développement de la glande mammaire, de la thyroïde à l'époque de la puberté.

d) *La thérapeutique*, enfin, permet de définir certains rapports entre l'organe et la fonction par l'analyse des modifications qu'imprime l'introduction dans l'organisme des substances glandulaires sous une forme ou une autre. L'expérience peut s'adresser à la réparation de symptômes morbides liés à l'absence ou à la dégénérescence des glandes ou à l'apparition de symptômes morbides provoqués par leur excès d'activité (Basedow, thyroïdisme).

De ces différentes sources, c'est la physiologie et la pathologie qui ont surtout contribué à élargir nos connaissances sur le rôle des sécrétions internes dans l'organisme.

II. — Résumé des notions spéciales sur les sécrétions internes. Leurs applications a la thérapeutique.

On a tenté de classer les glandes en prenant pour base certaines propriétés générales de leur sécrétion, et on les a réparties en *glandes antitoxiques*, dont le rôle consiste dans la neutralisation des poisons du corps, et glandes *vivifiantes* qui produisent des substances favorables ou indispensables au fonctionnement de l'organisme ou de certains organes.

A la première catégorie appartiendraient la thyroïde, le pancréas, la capsule surrénale, le foie, le rein, le thymus, l'hypophyse. *A la seconde*, les glandes génitales, la rate, et, à l'exemple de Combe, on peut y joindre la moelle osseuse.

Cette division peut être conservée sous réserves et comme moyen d'orientation. Elle a le grave défaut d'être trop simple pour la complexité de la matière, et de tenir pour acquises des propriétés hypothétiques ou incomplètement définies.

1° *Glande thyroïde.*

Cet organe, formé de vésicules revêtues d'un épithélium apte à sécréter, entourées d'un réseau vasculaire sanguin et lymphatique très riche, et qui contiennent une substance colloïde, possède une sécrétion interne puissante, démontrée par la physiologie expérimentale, la pathologie et la thérapeutique.

L'ablation de la glande détermine des troubles encéphaliques aigus (chez les carnivores), convulsifs, qui ont du rapport avec la tétanie, et, d'autre part, des altérations plus lentes, de nature trophique, caractérisées par le ralentissement de la nutrition, l'infiltration des tissus, la dépression de l'intelligence, l'abaissement de la température. Ces désordres se montrent chez l'homme et le singe après l'extirpation, tout comme dans les états congénitaux ou acquis, dans lesquels le développement de la thyroïde est en défaut.

La suractivité fonctionnelle de la thyroïde produit des symptômes opposés, excitation anormale du système nerveux, accélération du pouls, amaigrissement, ce qu'on a défini par le nom de thyroïdisme.

Les troubles de la première espèce se réparent rapidement par l'introduction dans l'organisme de substance thyroïdienne (greffe, ingestion de la glande en substance ou de ses extraits) ; ceux de la seconde sont susceptibles d'être modifiés par la réduction de l'activité sécrétoire de la glande.

Entre ces deux conditions flotte la fonction normale, dont l'équilibre est supposé entretenu par le mécanisme que voici. Le suc thyroïdien est capable de neutraliser ou de détruire des substances toxiques provenant de l'assimilation générale, plus spécialement des substances protéiques.

Ces poisons exerceraient leur action nuisible en particulier sur le système nerveux, dont le fonctionnement régulier serait lié à leur destruction.

Les faits observés après l'extirpation de la thyroïde ou en suite de maladies de cet organe entraînant son atrophie, aussi bien que ceux qui sont consécutifs à l'ingestion de la substance thyroïdienne, démontrent en outre que la sécrétion interne possède des propriétés spéciales *sur la nutrition*, indépendantes de son action antitoxique.

L'influence directe du suc thyroïdien sur l'*assimilation* n'est plus contestée. Augmentation de la transformation des substances azotées, mesurée par l'excrétion d'urée et d'acide urique, décomposition exagérée des substances protéiques et des graisses, accroissement de la consommation d'oxygène et de l'excrétion d'acide carbonique, en un mot suractivité des mutations organiques, tel est le bilan. Tout cela s'observe non seulement au cours du traitement du myxœdème, mais à l'état normal et dans une mesure telle que cette exagération peut devenir sérieusement offensive.

On note aussi, mais moins constamment, une excrétion exagérée d'acide phosphorique, si bien que, soit dit en passant, on a cru attribuer la tétanie à la rétention de cette substance lorsque manque le suc thyroïdien (médication par le phosphate de soude).

L'accroissement très considérable du mucus observé après la thyroïdectomie, l'expuition de masses de mucus signalées par Combe dans le cours du traitement du myxœdème, démontrent peut-être la rupture de certains actes de mutation organique.

La glycosurie a été signalée parfois sous l'influence du suc thyroïdien.

La glande développe ses effets altérants non seulement dans certaines conditions pathologiques, mais aussi sur l'homme à l'état d'équilibre physiologique. Combe l'a démontré en expérimentant sur un étudiant en médecine en bonne santé.

En résumé, on conclut des faits normaux et pathologiques que le suc thyroïdien exerce une action puissante sur la nutrition intracellulaire, qu'il intervient dans la régulation des échanges organiques.

2° *Pancréas.*

La fonction pancréatique s'est considérablement élargie par la démonstration des corrélations qui existent entre cet organe et l'assimilation des matières sucrées.

La coïncidence des altérations pathologiques de cette glande avec le diabète, établie par M. Lancereaux et d'autres pathologistes, les travaux de Minkowski et Mering, qui font voir expérimentalement que l'extirpation du pancréas détermine la glycosurie; ceux de M. Lépine et de M. Gley, qui confirment et ajoutent, l'expérience de la greffe pancréatique, analogue à la greffe thyroïdienne de Schiff, et réussie par Gley, Thiroloix, Hédon, ont enrichi la physiologie du pancréas. Il en ressort les conclusions suivantes : cette glande est en rapport intime avec l'élaboration du sucre dans l'organisme, d'une part, de l'autre avec la nutrition générale. L'ablation du pancréas, de même que certaines dégénérescences, est suivie d'une dénutrition rapide dont l'ampleur dépasse d'une façon évidente celle qui pourrait être attribuée à la perte seule des fonctions digestives de la glande. Le pancréas possède une action importante sur les échanges nutritifs et une fonction lipolytique et protéolytique aussi bien que amylolytique. Fraction de ces propriétés appartient à la sécrétion externe, mais il est certain que la transformation des matières amylacées appartient à la sécrétion interne. M. Lépine admet la notion d'un ferment du reste inconnu.

Les notions physiologiques s'arrêtent là, et les recherches destinées à préciser la nature intime du suc pancréatique n'ont révélé aucun fait certain. On a recherché, par analogie avec la thyroïde, le corps concret capable d'exprimer tout ou partie de l'action du suc interne. MM. Hugounenecq et Doyon, à Lyon, ont conclu, au moyen de procédés chimiques délicats, que la « thyrojodine » du pancréas n'existe pas, et que, jusqu'à plus ample informé, l'agent actif n'est pas un corps stable, mais altérable, c'est un ferment.

La question du diabète est encore fort discutée ! d'autres sécrétions internes coopèrent-elles, la thyroïde intervient-elle ? La glycosurie thyroïdienne est-elle due, comme le suppose Noorden, au fait de l'empêchement de la formation de la graisse aux dépens du sucre qui passerait en excès ? C'est une théorie qui mérite de nouvelles expériences.

La preuve de la sécrétion interne du pancréas par la voie de la pathologie laisse à désirer, les corrélations de la glycosurie et des lésions de la glande sont inconstantes et variables. Le cas le plus

fréquent est bien, d'après Hansemann, de Berlin, la coexistence du diabète et de la maladie organique, mais, dans une foule d'observations, le contraire est constaté, affection pancréatique incontestable, grave, alors que le diabète fait défaut, de même que le cas inverse du diabète sans maladie appréciable de la glande (Adami, *Med. congress, New-York*). La pathologie répond que, dans ce dernier cas, il s'agit d'une production exagérée du sucre avec combustion incomplète, le pancréas ne pouvant plus suffire. Pour le second cas, la survivance d'une faible proportion de substance active dans la glande malade suffit pour assurer la fonction.

Il existe donc un certain parallélisme entre le diabète et la maladie du pancréas, comme entre la thyroïde et le myxœdème, qui a conduit tout naturellement à la tentative de modifier le diabète par l'ingestion du pancréas en nature, d'extraits secs ou par l'injection hypodermique d'extraits liquides.

Déjà, en 1893, les Anglais ont annoncé quelques succès marqués par la diminution du sucre urinaire; çà et là, la presse a rapporté des faits analogues, entre autres un cas de M. Ausset, communiqué au Congrès de Bordeaux; d'autres ont suivi. Le dossier français enregistre des succès. Leyden n'a pas été heureux, mais Lissen a vu dominer le sucre de moitié et la polydipsie s'améliorer. Combe rapporte un succès très brillant, mais son observation est écourtée.

De mon côté, j'ai traité plusieurs malades, dont deux ont été améliorés. J'en donnerai le résumé.

Une expérience de Sandmeyer qui, après avoir rendu un chien glycosurique lui a administré du pancréas cru et a observé une notable augmentation du sucre, laisse fort à penser.

De l'ensemble, nous pouvons tirer la conclusion que si dans quelques cas on a observé une diminution considérable du sucre pendant la durée du traitement, il y en a beaucoup d'autres absolument négatifs. Si l'on demande pourquoi, la réponse n'est pas difficile, il existe différentes formes de diabète, et leur réaction à l'opothérapie n'est pas la même. J'ai déjà soulevé la question, il est possible que la médication du pancréas possède la valeur d'une pierre de touche et révèle, si elle est positive, qu'il s'agit d'une forme pancréatique. Je n'ai pas eu l'occasion d'un contrôle d'autopsie.

Le pancréas de mouton, cru, s'administre en sandwich ou trituré avec du bouillon à 8-30 gram. par jour, par les voies supérieures ou en lavement.

La poudre (pancréadène de Knoll), à 3-10 gram., l'extrait glycériné, à 1-2 gram. en injection.

La résistance des préparations thyroïdiennes analogues nous per-

met de présumer que celles du pancréas ne sont pas davantage détruites ou altérées par les sucs digestifs, mais il n'est point certain qu'elles se comportent de même.

La méthode de la *greffe pancréatique*, appliquée en physiologie avec succès, n'a pas trouvé chez l'homme un terrain favorable, jusqu'ici, car je ne sache pas qu'on possède plus d'une observation, qui m'appartient.

Il s'agit d'un enfant de 12 ans, diabétique depuis 9 mois, peu amaigri qui émettait 250 à 350 gram. de sucre quotidien. Essai de traitement au pancréas cru, 8 à 10 gram. par jour pendant deux mois et demi environ, sans aucun effet appréciable, à part une augmentation du poids du corps de 6 kilogr. (régime). D'autres traitements ayant échoué, je voulus tenter la greffe. L'opération fut faite par mon collègue M. le professeur Roux avec des précautions opératoires minutieuses. Nous prîmes un goret de 3 mois, le pancréas, enlevé avec la dextérité connue de notre opérateur, fut insinué sous le muscle oblique abdominal du malade. Les conséquences de ce traumatisme minime n'en furent pas moins déplorables; le lendemain l'enfant succombait par péritonite aiguë et on constata, à la nécropsie, une plaque de gangrène du péritoine. On ne sera pas tenté d'imiter cette procédure, à moins de trouver le moyen de se garer contre l'infection provenant des canaux pancréatiques évidemment trop directement tributaires de l'intestin pour être inoffensifs. D'autre part, une injection antiseptique dans le Wirsung risquerait fort de compromettre la sécrétion interne.

Les insuccès de l'opothérapie pancréatique sont-ils dus aux préparations employées, à l'altération du ferment? A-t-on plus de chance de réussir par le lavement qui altérerait la substance à un moindre degré que les sécrétions de l'estomac, c'est possible.

3° *Capsules surrénales.*

Brown-Séquard avait déjà signalé certaines propriétés de ces glandes lorsqu'en 1856 Addison attira l'attention des connexités probables entre leur dégénérescence et la maladie bronzée. Actuellement, la physiologie des capsules s'est enrichie d'une moisson de faits nouveaux, fort intéressants pour la connaissance de leur sécrétion.

Les travaux de Grey, Langlois, Abelous, Oliver et Schäfer, Gourfein, Cybulski, Szymonowicz, ont établi que la capsule surrénale possède une sécrétion interne qui se déverse dans la veine surrénale, et qui est probablement un produit constant et normal des cellules glandulaires. Les propriétés attribuées à la substance active de cette

sécrétion s'adressent avant tout à la circulation, elle élève la pression sanguine par constriction des artérioles, que celle-ci résulte d'une stimulation des centres vaso-moteurs ou d'une action directe par la tunique musculaire des vaisseaux. L'ablation des capsules détermine des phénomènes opposés, observés dans la maladie d'Addison et dans lesquels domine l'asthénie du système musculaire et la dépression de la nutrition. On en a tiré cette déduction que la capsule contribue pour une part à l'entretien de la tonicité musculaire et vasculaire.

De son côté la pathologie admet les rapports entre la maladie bronzée et les lésions des capsules. Le syndrome addisonien n'est point une conséquence constante de ces lésions, car il existe des exemples nombreux d'une destruction en apparence complète de la glande sans pigmentation des téguments ; il est probable cependant que les autres caractères addisoniens, la cachexie, l'asthénie, n'ont pas manqué dans ces cas mortels. Je puis cependant, pour ma part, citer une caséification complète des glandes observée chez un sujet de mon service, resté *vigoureux,* qui succomba à une pleurésie maligne. L'expérimentation n'a pas jeté de lumière sur la pathogénie du symptôme le plus classique sinon le plus important, la mélanodermie.

On suppose à la glande surrénale une fonction antitoxique générale qui s'exercerait plus particulièrement, suivant les uns, contre les produits du métabolisme musculaire, d'autres tiennent les substances toxiques qu'elle neutraliserait, pour absolument inconnues, mais il y a quelques raisons de présumer qu'elles agissent vivement sur le système nerveux central. Mühlmann attribue à la surrénale une faculté spéciale de détruire la pyrocatéchine, corps toxique qui favoriserait la pigmentation. Autant d'hypothèses.

En résumé, la fonction des capsules paraît triple, musculaire, nutritive et antitoxique.

L'opothérapie s'essaie maintenant à la maladie bronzée, non sans succès. Les Anglais ont commencé il y a quelques années et rapportent des cas heureux caractérisés par la diminution de la pigmentation, les progrès de la nutrition et de la vigueur musculaire.

Kinnicutt, à New-York, a rassemblé 48 cas d'Addison traités par la substance surrénale, dont 6 guérisons, 22 améliorations. Un de ses malades continue à se bien porter au bout de un an et demi, la pigmentation a disparu. Il n'accuse pas de cas mortels, ce qui ébranle la confiance dans cette statistique, l'Addison américain serait-il plus bénin que le nôtre !

Le cas communiqué par M. Béclère à la Société des Hôpitaux est

certainement du plus haut intérêt et prouve le parti que l'on peut attendre d'un traitement surrénal soutenu, puisque le malade est guéri depuis trois ans.

A côté de quelques cas favorables, il y a beaucoup d'insuccès ; deux cas de mort subite peu après guérison pourraient éveiller certaines craintes que cette guérison ne concerne que la mélanodermie et laisse subsister le danger, car la mort subite n'est point rare dans cette affection.

La médication surrénale est en expérience dans d'autres maladies ; tentée dans l'asthénie cardiaque en raison des propriétés établies par les physiologistes, elle paraît avoir échoué. Deux cas de dilatation du cœur sans lésion valvulaire ont été traités dans mon service par l'extrait surrénal, sans effet quelconque.

Dans un cas de diabète insipide, Clark a vu la diurèse réduite de 18 litres à 1 1/2 litre pendant le traitement (une demi-capsule de mouton par jour). Je ne connais pas de fait probant sur l'efficacité de cette médication dans l'albuminurie cyclique non plus que dans le Basedow. La propriété vaso-constrictive de l'extrait surrénal a conduit M. Dor à la démonstration d'effets curieux sur la circulation de la conjonctive qui pâlit à son contact, Bates s'en est servi, avec succès pour favoriser l'action anesthésique de la cocaïne entravée par l'hyperémie inflammatoire de l'œil.

Le traitement surrénal doit, paraît-il, être poursuivi plusieurs mois pour développer ses effets ; en revanche la guérison peut être durable, sans qu'elle exige la ration d'entretien comme le traitement du myxœdème.

On ne sait trop comment agit la médication surrénale. Rappelant cette affirmation des physiologistes que chez les animaux acapsulés l'injection surrénale est incapable de conserver les sujets, M. Béclère a recours à l'hypothèse de l'hypertrophie compensatrice provoquée dans les portions de parenchyme restées saines. Celle-ci trouve sa raison dans quelques faits d'expérience.

La question paraît d'autant plus complexe que le syndrome addisonien est susceptible de guérir radicalement sous l'influence d'autres agents de l'opothérapie. Je me propose de communiquer au Congrès l'histoire de deux malades, addisoniens confirmés, que j'ai vu guérir sous l'influence évidente du traitement thyroïdien.

La glande peut être ingérée fraîche à 2-15 gram. par jour ou en poudre préparée, c'est à l'extrait glycériné qu'on s'adressera en cas d'intolérance gastrique.

M. Jaboulay a tenté la greffe surrénale, avec insuccès complet, puisque deux addisoniens auxquels fut insérée une capsule de chien

sous la peau du ventre succombèrent promptement. Cet échec peut être rapproché du mien en matière de greffe pancréatique et doit nous rendre très réservés à l'égard de ce procédé, quelque rationnel qu'il paraisse.

4° *Le Thymus.*

La physiologie de ce corps est hypothétique ; cet organe de la vie intra-utérine, qui s'éteint peu après la naissance, pour disparaître à la puberté continue à entretenir la curiosité. La chimie nous dit qu'il renferme des combinaisons iodées analogues à la thyrojodine.

La pathologie reste muette, les rapports avec certaines névroses laryngées, les cas de mort imprévue où l'autopsie ne démontre qu'un thymus volumineux restent inexpliqués et la relation contestée. Ewald admet cependant quelque chose d'analogue à l'intoxication thyroïdienne, il peut y avoir hyperthymisation.

Il paraît probable que le thymus possède des propriétés antitoxiques, il aurait un rôle de défense vis-à-vis des toxines, dans l'état fœtal et peu après la naissance. M. Abelous, je crois, partage cette manière de voir, à laquelle Brieger a apporté une confirmation en affirmant que le bacille du tétanos perd en virulence lorsqu'il est cultivé dans du bouillon de thymus.

Kocher a émis une théorie séduisante, dans le même sens, il pense que cette glande est antitoxique et joue son rôle préservatif à l'égard des toxines maternelles lorsque la thyroïde manque ou s'atrophie sous l'impression de maladies infectieuses. Aussi longtemps que le thymus existe, le myxoedème reste bridé et ne se déclare que vers le huitième ou dixième mois, alors que cet organe s'atrophie (Combe). Il est incontestable que la persistance ou l'hypertrophie du thymus coïncide fréquemment avec l'atrophie ou la maladie de la thyroïde.

Le dossier de l'*opothérapie thymique* est vite parcouru. Elle est recommandée dans le traitement *du goître*, Mikulicz a observé dix succès sur onze cas, graves pour la plupart en raison des accidents de compression, par l'ingestion de 10 à 25 gram. de thymus de mouton trois fois par semaine, il insiste sur le défaut de phénomènes toxiques au cours du traitement. Ces faits viennent à l'appui, soit dit en passant, de l'analogie de fonction présumée entre la thyroïde et le thymus. La même médication a été mise à l'épreuve dans le goître exophtalmique, mais en vain.

La proposition de traiter par le thymus *la coqueluche* ne repose évidemment que sur le souvenir lointain de l'asthme de Millar. On

trouve aux catalogues de médicaments opothérapiques, sous le nom de « pertussine », un extrait sucré de cette glande qui doit « guérir sûrement, promptement et sans danger » les coqueluches les plus rebelles !

5° *Hypohyse ou glande pituitaire.*

De récents travaux ont décerné à ce corps, dont la fonction était jusqu'ici obscure, des propriétés qui ne peuvent être attribuées qu'à sa sécrétion interne. Sa structure rappelle celle de la thyroïde, elle est nettement glandulaire.

C'est au moyen d'injections d'extrait préparé avec la glande que l'on a acquis sur les aptitudes physiologiques de celle-ci certaines notions assez divergentes et rudimentaires du reste. En voici un aperçu. Schäfer lui confère des propriétés analogues à celles des surrénales, et, comme lui, Hovell observe un ralentissement du pouls, renforcement du choc cardiaque, élévation de la pression par vaso-constriction. Szymonowicz prétend qu'elle réduit la pression, c'est exactement le contraire, ce qui nous laisse quelque doute sur la valeur des expériences.

La pathologie est plus instructive, elle paraît établir avec certaines probabilités des rapports entre les lésions de la glande, qui devient fibreuse ou lymphoïde, et l'*acromégalie* (Sarda). Ces relations ne sont pas constantes mais fréquentes (17 cas sur 24 cas d'acromégalie). Il n'en est pas moins certain qu'il a été noté nombre de cas de destruction complète de la glande sans la moindre apparence de trophonévrose des extrémités. Dernièrement encore a été faite dans mon service l'autopsie d'un cas semblable, tumeur du cerveau partant de l'hypophyse absolument dégénérée. A. Schiff a communiqué récemment ce fait curieux que, chez les acromégaliques, l'ingestion de l'hypophyse en substance donne lieu à l'augmentation d'excrétion du phosphore par la voie des déjections intestinales, celle de l'azote restant pauvre. Ce fait semblerait démontrer une déviation des mutations organiques d'une certaine importance.

Chez un jeune homme vigoureux soumis à ce même régime, il n'a été noté aucune altération de l'échange organique.

L'hypertrophie de l'hypophyse a parfois *coïncidé* avec l'atrophie de la thyroïde. Cette curieuse relation vient d'être confirmée par M. Comte (Thèse de Lausanne), qui établit que l'altération de l'hypophyse, dans ce cas, est une véritable hyperplasie Il en résulte l'hypothèse, assez rationnelle, d'une suppléance fonctionnelle et d'une analogie de puissance antitoxique; l'hypophyse serait apte, comme la thyroïde, à neutraliser les toxines nuisibles au système nerveux.

La médication par l'ingestion de la glande pituitaire concerne exclusivement l'*acromégalie*, on en a rassemblé 13 cas. Bruns, Mossé, Mendel, ont rapporté des améliorations, Marinesco a vu augmenter la diurèse, les douleurs névralgiques diminuer d'intensité, mais la thyroïde était associée à l'hypophyse. Dans un cas de Schulze, le malade mourut subitement au beau milieu du traitement, dans l'arythmie cardiaque.

6° *Rein.*

La structure nettement glandulaire du rein, la complexité de son système vasculaire, permettent, forcent même l'hypothèse d'une sécrétion interne susceptible d'intervenir dans les actes généraux de la nutrition, le rein possédant ainsi deux fonctions, l'une apparente, l'autre plus subtile, plus vitale. Il n'existe aucune démonstration d'une propriété inhérente au rein qui lui permette d'exercer une influence directe sur les processus intra-cellulaires, à côté de son rôle excréteur. On pourrait invoquer comme telle l'observation de Schmiedeberg sur l'inaptitude du rein dont les vaisseaux ont été liés à transformer l'acide benzoïque en acide hippurique, alors que chez le chien dont l'uretère est lié, l'acide hippurique s'accumule dans les tissus.

Bradford a fait connaître l'expérience que voici : L'excision cunéiforme d'un rein, chez le chien est suivie de l'ablation du second rein. Du moment où l'animal ne conserve plus qu'un tiers ou une moitié de son tissu rénal, il se produit, malgré une alimentation normale, une dénutrition rapide accompagnée de polyurie et de perte notable d'urée. On peut en conclure que le rein, dont la fonction est l'élimination, possède le pouvoir de produire des substances, indéterminées jusqu'ici, qui servent de frein à la désassimilation ou favorisent l'assimilation (Herzen).

Cette expérience n'a aucune valeur démonstrative, mais elle laisse cependant présumer que la sécrétion rénale a son rôle direct dans l'assimilation.

On peut citer encore l'ancienne expérience de Brown-Séquard, qui a maintenu en vie, longtemps, par injection d'émulsion rénale, des animaux privés de reins. La sécrétion interne présumée peut être nécessaire au travail fonctionnel de l'organe, à l'excrétion des substances solides par les épithéliums des canaux comme à celle des liquides par les glomérules, et son altération peut être suivie de désordres d'excrétion.

La pathologie expérimentale nous fournit quelques présomptions sur le rôle antitoxique du rein. La néphrectomie a des conséquences

sur la résistance de l'organisme aux infections microbiennes, les lapins privés de leur rein sont moins résistants au pneumocoque, au tétanos, comme à l'intoxication saturnine.

Ces observations ne sont pas concluantes, car on ne peut apprécier la part du facteur traumatique.

La pathologie démontre de son côté des discordances souvent inexpliquées entre les troubles fonctionnels et les lésions du rein ; la nutrition générale est parfois gravement altérée, d'autres fois elle subsiste quasi normale avec des altérations d'organes en apparence identiques. Les perturbations de la fonction d'excrétion ne suffisent point pour rendre compte de ces divergences, il y a une inconnue, peut-être n'est-elle autre que la sécrétion interne.

Quelque incertaine que soit la sécrétion interne du rein, on a cherché à en tirer parti en thérapeutique. Dieulafoy, la présumant antitoxique, a recommandé et pratiqué l'injection d'un extrait de parenchyme rénal dans l'*urémie*, son exemple a été suivi. On a noté çà et là une amélioration des symptômes urémiques, la disparition de l'albumine et la restauration de la santé. Je ne puis me défendre de méfiance au sujet de certaines séries de cas qui ne me semblent rien moins que concluantes. Tout médecin peut aligner dans le domaine de la néphrite des guérisons durables obtenues sous l'influence de l'hygiène et du régime s'il les choisit dans les formes aiguës. C'est ainsi que Concetti annonce la guérison de trois cas de néphrite aiguë chez des enfants, obtenue par l'usage de la poudre de rein, signalant la disparition graduelle de l'albumine, des éléments figurés, des symptômes éclamptiques. L'évolution en guérison de la néphrite aiguë chez les enfants est si fréquente que la valeur de ces observations est nulle.

L'*urémie lente* au cours de la néphrite dégénérative constitue un champ d'expérimentation où les succès seraient autrement démonstratifs. C'est pourquoi les observations publiées récemment par M. Teissier à Lyon présentent un très grand intérêt. Ce clinicien éminent a observé dans des cas de ce genre, sous l'influence des injections de 2 centim. cubes d'extrait glycériné, une amélioration des phénomènes d'auto-intoxication marchant de pair avec l'augmentation des propriétés toxiques de l'urine.

J'ai obtenu de mon côté des résultats favorables dans la néphrite parenchymateuse avec manifestations urémiques graves. Celles-ci m'ont paru favorablement modifiées par les préparations tirées du rein, dans le sens de la réduction de la dyspnée brightique, ainsi que du progrès de la nutrition et de l'énergie.

En revanche, je n'ai observé aucun changement appréciable de

l'excrétion d'albumine, ni des caractères chimiques et microscopiques de l'urine, de même que M. Teissier. Ce clinicien a observé une augmentation de l'élimination des phosphates.

Quelle est la raison intime de cette influence favorable de l'extrait rénal ? Favorise-t-il l'élimination des toxines par voie externe, fournit-il au rein malade les substances nécessaires à sa nutrition en vivifiant de telle sorte les éléments cellulaires encore susceptibles d'un reste de fonction ?

Le rein peut être administré cru, finement hâché, ou sous forme de poudre (rénadène) ou d'extrait liquide en injection. Je n'hésite pas à donner la préférence à cette dernière forme, qui me paraît plus active.

7° *Rate.*

Cet organe, important par sa masse, par la quantité de sang qu'il reçoit et émet, par sa structure, les modifications qu'il subit dans les maladies du sang et dans les infections, possède à coup sûr une sécrétion interne puissante. Son rôle physiologique est fort loin d'être élucidé, et l'on ne possède que peu de notions certaines sur l'action des sucs qu'il déverse dans la circulation veineuse. Il n'existe guère qu'un fait incontesté, c'est la propriété de la rate de transformer la protrypsine en trypsine pendant sa phase de congestion digestive, propriété démontrée par Schiff et Herzen.

On suppose que la rate joue un rôle dans l'élaboration des éléments figurés du sang, car son ablation a pour effet une diminution des cellules rouges et une augmentation des globules blancs. La pathologie démontre que la leucocytose coexiste souvent avec les maladies de cet organe.

L'extirpation expérimentale de la rate, quelques observations chirurgicales relatives à des traumatismes suivis d'ablation, démontrent, malgré des allégations contradictoires, que cet organe peut faire défaut sans que des troubles nutritifs graves en découlent fatalement ; ou la sécrétion interne de la rate n'est pas indispensable, ou elle a des auxiliaires.

La pathologie expérimentale, en revanche, avance des faits qui pourraient démontrer le pouvoir antitoxique de cette glande, mais ces notions sont encore incertaines. La moindre résistance des animaux dératés aux agents d'infection, tels que le microbe du tétanos, le pneumocoque, est tenue pour démontrée par quelques expérimentateurs, d'autres la nient.

Voici ce que nous apprend la chimie. On peut retirer de la rate un extrait sec, poudre brune sans odeur, que l'on appelle en Allemagne liénadène et dont le résidu obtenu par combustion (3 0/0) renferme des proportions relativement considérables d'*acide phosphorique* et de *fer*. Ce dernier, qui se détermine par des procédures longues et délicates, y entre pour 0.8 à 1 % en poids, probablement lié à une protéine. Ce corps extrait de la rate donne, en outre, une réaction sensible d'iode (0.015 à 0.02 0/0). *Barrel*, à qui sont dues ces recherches, suppose que la rate emmagasine l'iode à titre de réserve.

On sait fort peu de chose des propriétés physiologiques de cet extrait, il a seulement été démontré qu'il ne peut pas être substitué avec avantage à l'extrait thyroïdien, malgré sa richesse en iode.

Goldscheider affirme qu'il fait augmenter les globules blancs du sang.

Danilewsky dit avoir découvert dans la rate un corps capable de déterminer une augmentation considérable de l'hémoglobine et des globules rouges (Pflüger's arch.).

L'opothérapie de la *rate* s'est servie de la pulpe de cet organe, de la poudre desséchée à basse température, d'un extrait aqueux évaporé à consistance sirupeuse, de l'extrait glycériné. On a recueilli des informations sur le traitement de cas assez nombreux d'*anémie* simple, de chloroanémie, qui ne paraissent rien moins que démonstratifs, vu leur curabilité aussi rapide par des moyens connus.

Le groupe des *leucémies*, *pseudoleucémies*, grosses rates, avec ou sans altération du sang, offre un champ d'expérimentation plus favorable, semble-t-il. Or, on n'y a guère réussi jusqu'à présent. Eichhorst échoue dans deux cas de leucémie, Lichtheim dans deux cas de « grosse rate »; de mon côté, j'ai traité par la poudre de rate plusieurs cas de ce genre et je n'ai observé ni réduction de la rate ni modification de la leucocytie. Peut-être le procédé est-il défectueux et la rate crue est-elle plus efficace. Je dois à M. von Eiselsberg la relation d'un cas de tumeur de la rate, adhérente, sans maladie du sang, qui guérit parfaitement à la suite de l'ingestion quotidienne de 5 gram. de rate de veau, poursuivie pendant deux mois.

Dans l'*impaludisme*, en revanche, on note des cas heureux. Critchmann voit les symptômes de cachexie se dissiper après un mois d'ingestion de rate de bœuf et de moelle osseuse; dans deux cas d'impaludisme chronique, guérison rapide, réduction du volume de la rate, augmentation des globules rouges, par injection d'extrait. J'ai été appelé à examiner une malade de M. Dufour, souffrant d'une très grosse rate douloureuse, conséquence d'une paludéenne romaine et chez laquelle les traitements les plus variés avaient échoué radicale-

ment, lorsque la médication par la rate fut entreprise, sur le conseil de Kocher (Ingestion de poudre de rate 25 à 30 gr. par jour) ; en quelques mois la rate retrouva son volume normal ou peu s'en faut.

La coïncidence bizarre de la guérison des symptômes *basedowiens* avec l'incision d'un *abcès de la rate* a suffi à Wood pour un essai de traitement, infructueux du reste, du goître exophtalmique.

On peut conclure de ces quelques faits que l'opothérapie par la rate mérite de rester en expérimentation ; elle paraît aisément tolérée, contrairement au verdict populaire, dans nos campagnes, en effet, la rate jouit d'une fâcheuse réputation et passe pour un aliment malsain, que les chats peuvent seuls absorber sans danger. Le boucher se garde de l'incorporer au mélange compliqué qui fait la pâte à saucisses.

8° *Moelle des os.*

Ce tissu, voisin de la rate par sa structure, joue un rôle dans un des actes essentiels de la vie organique, la formation du sang. S'il est fort probable que les sources des hématies sont multiples, il est certain que la moelle osseuse contribue à l'élaboration des globules rouges.

Elle se modifie dans les anémies, alors qu'à l'état normal elle est jaune et adipeuse, elle devient rouge et renferme beaucoup de cellules lymphoïdes à myéloplaxes avec des corpuscules rouges à noyaux. Ces altérations se rencontrent aussi dans la leucémie, dans certains rachitismes graves.

La chimie a démontré (Knoll) dans la moelle osseuse des substances fixes, du fer en combinaison protéique, des combinaisons des acides gras avec la chaux, qui sont peut-être élaborées par les éléments cellulaires de ce tissu.

On ne connaît rien de plus sur la sécrétion cellulaire de la moelle que nous pouvons toutefois appeler, par généralisation, sa sécrétion interne.

L'emploi thérapeutique de la moelle des os, tout empirique qu'il soit, est une application ingénieuse de l'opothérapie, sinon des plus fertiles. Il était rationnel de rechercher quels seraient les effets de la moelle saine dans les maladies qui s'accompagnent de désordres de ce tissu.

Bigger, puis Combe ont affirmé les premiers cette médication et ont trouvé beaucoup d'imitateurs. Dans les anémies graves, pernicieuses, la leucémie, formes d'espèce rebelle, il ne semble pas, cependant, que le remède soit trouvé.

J'ai eu l'occasion de traiter plusieurs cas d'*anémie grave*, d'origine obscure ou consécutive à l'entérite de Cochinchine, sans qu'un seul m'ait démontré la valeur de la médication par la moelle. La presse rapporte de son côté un très petit nombre de guérisons d'anémie pernicieuse, de leucémie, de cachexie paludéenne avec retrait de la rate hypertrophiée.

Ce qui est mieux démontré à l'actif de la moelle osseuse est la guérison remarquable de la *pseudo-leucémie infantile*, obtenue par Combe à Lausanne, qui insiste sur la mortalité fatale de cette maladie, aucun cas n'ayant guéri jusqu'au moment où il a fait emploi de cette médication.

Le *purpura* grave, ainsi traité, n'enregistre que des insuccès. J'ai eu tout dernièrement l'occasion de faire un essai dans des conditions tout à fait démonstratives, il resta négatif. Le purpura simple guérit tout seul.

On a également vanté la moelle osseuse dans le traitement de l'*anémie simple* et notamment de la *chloroanémie*, d'une façon qui me paraît excessive et imprudente. Les expériences de contrôle que j'ai entreprises m'amènent à la conclusion opposée, on n'arrive point au relèvement de l'hémoglobine et des globules plus promptement par la moelle que par le repos, l'hygiène et la médication ferrugineuse, ces agents conservent une valeur bien supérieure.

Dans le *rachitisme* je n'ai pas été plus heureux, mais mon champ d'observation est trop restreint, et je reste très disposé à admettre que les nombreux faits de guérison de cette maladie, surtout lorsqu'elle s'accompagne de spasme glottique, affirmés par un observateur aussi distingué que Combe, doivent laisser subsister cette indication.

Pour le reste, j'ai l'impression que l'opothérapie par la moelle peut rester à l'essai, attendu qu'elle n'offre pas d'inconvénient mais qu'il faut se garder de l'emballement.

La moelle fraîche est préférable à la préparation pulvérulente, connue dans le commerce sous le nom de médulladène, poudre de moelle. La première, tirée du veau ou du jeune bœuf, s'administre en sandwich, ou triturée et ingérée avec le lait. Dose : une cuillerée à café pour enfant, pour adulte 30 à 100 gram. par jour, j'ai poussé jusqu'à 80 gram. Par ci, par là, on se heurte à une intolérance gastrique qui oblige à suspendre quelques jours ou à réduire la dose.

9° *Glandes génitales.*

L'*ovaire* est très probablement pourvu d'une sécrétion interne, dont Brown-Séquard avait déjà signalé l'analogie avec celle du testicule, tout en la déclarant beaucoup moins active. Que cet organe exerce sur l'organisme féminin des influences multiples, c'est indubitable. Les relations avec les transformations de la vie physiologique de la femme au moment de la puberté, les troubles qui accompagnent son atrophie à la ménopause ou son ablation, ses rapports avec la chlorose, en sont des preuves. Je n'entre pas dans le détail des méfaits attribués à tort ou à raison à l'ovaire. L'activité qu'ont déployée les gynécologistes de tout rang a permis d'observer abondamment les conséquences de l'ablation des ovaires, malades ou non.

A côté des troubles nerveux variés, dans lesquels l'ovaire semble intervenir, rappelons deux faits qui prouvent l'influence de cette glande sur la nutrition, l'obésité des femmes privées de la fonction ovarienne, et d'autre part l'ostéomalacie dont Fehling et Rossier ont établi le rapport avec certaines déviations de cet organe.

L'opothérapie de l'ovaire a déjà à son actif une foule d'observations, les unes inspirent confiance, d'autres sont hasardées. Elle dispose de l'ovaire desséché, l'ovaradène et de l'extrait glycériné. Les indications se rapportent aux troubles de la ménopause, aux suites de l'ovariotomie, à l'activité insuffisante de l'ovaire, à la dysménorrhée, à la chlorose. Les relations qui existent entre l'ovaire et la thyroïde ont amené Seligmann à joindre à ces indications la maladie de Basedow. S'agit-il du Basedow vrai ou peut-être du thyroïdisme climactérique?

L'histoire de la *médication orchitique* est faite, et son dossier est considérable, les observations que nous pourrions y ajouter seraient sans importance. Un mot seulement. L'expérience que j'ai de cette méthode me donne à penser qu'après en avoir dit trop de bien, on s'avise aujourd'hui d'en dire trop de mal et qu'on la traite, en Allemagne et en Suisse du moins, avec une indifférence qui approche du parti pris, car on lui refuse le bénéfice de l'impartialité dans la critique.

La suggestion n'est pas le dernier mot de la thérapeutique. Le testicule recèle une sécrétion interne, c'est probable, son action sur l'économie masculine est évidente et se démontre par des preuves d'ordre physiologique. La dignité fonctionnelle de cet organe a éveillé la présomption de qualités quintessenciées, de force nerveuse emmagasinée. C'était dépasser la raison physiologique. Il y a eu emballement, mais nous n'avons pas de motifs pour refuser au

liquide orchitique, extrait d'une glande puissante, des propriétés stimulantes sur la nutrition et peut-être plus spécialement actives à l'endroit du système nerveux.

Mon expérience personnelle me force à admettre que ce produit a une valeur propre qui n'est pas celle du premier sérum venu, et qu'il peut rendre des services dans les maladies nerveuses organiques.

10° *La Prostate*

La prostate a donné sa contribution à l'opothérapie ; la prostadène figure dans les prospectus des fabriques de produits chimiques, et l'on a fait consommer de la prostate hâchée contre l'hypertrophie de cette glande, sans aucun bénéfice, du reste.

On pouvait s'attendre à l'entrée en scène du *poumon*, ce qui n'a pas manqué. Un journal italien rapporte ce moyen nouveau de traiter la tuberculose, il n'est pas difficile sur les preuves à l'appui, un phtisique et trois cobayes ! Voici M. Brunet qui suit cette piste et annonce que, inefficace du reste contre la tuberculose, le suc extrait du poumon peut développer certains effets sur l'état général des malades atteints d'affections pulmonaires chroniques, voire même aiguës, car il parle de granulie. On est porté à sourire, tant les preuves sont légères, il s'agit de l'altération générale de l'organisme dans les maladies pleuro-pulmonaires et de la déformation des doigts. C'est peu et la sécrétion interne du poumon reste une pure hypothèse. On ne saurait, toutefois, nier péremptoirement que les sécrétions pulmonaires ne puissent aider à modifier certains actes de nutrition ou à créer des actes de défense dans la trame pulmonaire, comme partout où il y a de la cellule active.

Jusqu'ici, nous devons être très prudents devant les prétendues guérisons des maladies pulmonaires par les spécifiques, tel cet autre médicament opothérapique, vanté contre la tuberculose, qui se confectionne avec les *ganglions bronchiques*. Hildebrandt, qui l'a bravement mis à l'essai, le condamne par le prononcé que voici : déclin rapide, fièvre, diarrhée, aussi bien dans les cas récents que dans les cas les plus anciens jusque-là en équilibre. Là-dessus la « glandulène » a vécu !

Les faits que je viens d'exposer, en complément de ceux qui appartiennent à la médication thyroïdienne, permettent une *conclusion générale* qui peut s'exprimer ainsi :

1° Les connaissances actuelles sur les sécrétions internes sont-elles solidement établies ?

La réponse est affirmative à l'égard de certaines glandes ; pour d'autres, elle reste dubitative et leur démonstration laisse grandement à désirer; toutefois, des premières aux secondes la généralisation paraît physiologiquement rationnelle.

2° La méthode opothérapique, soit la tentative de corriger le défaut de la sécrétion interne par l'introduction dans l'organisme humain de substances tirées des glandes, a-t-elle sa justification physiologique ?

La réponse peut être formulée comme la précédente. Un nombre de faits restreint, mais de première valeur, permet de conclure à l'affirmative. D'autres, et c'est le plus grand nombre, manquent de démonstration suffisante, ils reposent sur des procédés d'expérimentation et d'observation rudimentaires, les conclusions qui en découlent restent discutables, mais ne sont pas contraires à la raison scientifique, on peut les accepter sur la base de l'analogie et de la généralisation.

La question n'est point résolue de toutes pièces, elle doit être jugée, encore aujourd'hui, avec quelque réserve, dans ses applications pratiques. L'optimisme, inconscient je le veux bien, dans l'appréciation des bénéfices réalisés par le traitement opothérapique, altère la valeur de certaines affirmations qui demandent à être ramenées au point. Il est, d'autre part, des esprits fatalement portés à la négation. Tel est le physiologiste Munk, qui tient pour suspects les faits qui nous paraissent les mieux établis. Il nie le myxœdème opératoire, nie la prévention des accidents convulsifs par le moyen de la thyroïde, nie les propriétés toxiques des produits de la nutrition normale. Que ce sceptique, qui ne considère que les expériences de laboratoire et non les faits dans leur ensemble, passe la mesure, cela semble certain.

Il n'en est pas moins vrai que cela donne à penser et que nous devons nous préserver d'un jugement prématuré sur toute une série de faits encore infiniment plus discutables que ceux que critique le physiologiste berlinois.

II.

MODE D'ACTION DE LA MÉDICATION OPOTHÉRAPIQUE.

Plusieurs hypothèses peuvent être invoquées pour expliquer l'action des sécrétions internes. En voici un aperçu, justifié par l'intérêt particulier, physiologique et pratique, que soulèvent ces questions. M. Gley a développé de la manière la plus suggestive les solutions que peut recevoir la question spéciale de la thyroïde, ce qu'il en dit peut être aisément généralisé dans certaines limites.

I. — Les sécrétions internes interviennent comme agents modificateurs d'actes nutritifs.

Schiff supposait déjà au suc thyroïdien une propriété altérante sur la nutrition, directe ou par l'intermédiaire du système nerveux. Cette prévision s'est trouvée confirmée par les faits recueillis ultérieurement, qui montrent la réalité des modifications de l'échange organique sous l'influence du suc thyroïdien (réduction du poids du corps par consommation des graisses, augmentation de l'excrétion da l'azote, du phosphore, de l'acide carbonique, etc,). D'autres sécrétions internes jouissent de propriétés aualogues. Rappelons sommairement l'action du pancréas sur les graisses et les albumines, celle du thymus sur l'excrétion de l'acide urique qu'il provoque, celle de l'hypophyse sur l'excrétion de phosphore par voie intestinale, qui semble prouver un métabolisme anormal, puisqu'il se produit des combinaisons spécialement adaptées à cette voie d'élimination. La spermine favorise l'oxydation organique.

Il est permis d'établir comme acquise la propriété de certains sucs glandulaires, peut-être de tous, à un degré inégal, de modifier les actes de l'assimilation normale. Ewald fait remarquer justement que l'on ne connaissait jusqu'ici que deux moyens capables de faire varier l'organisme dans des limites importantes, le travail des glandes externes et l'activité musculaire. Il y en a plus, maintenant, cet agent mystérieux qui agit sur la cellule au repos. Cette propriété ne nous permet cependant aucune représentation de l'influence réparatrice prodigieuse qui est dévolue au suc thyroï-

dien dans les accidents consécutifs à la suppression de la thyroïde. Il faut s'adresser ailleurs.

a) *Rôle intermédiaire du système nerveux.* — Les modifications des phénomènes cellulaires sont-elles subordonnées à l'intervention nerveuse? M. Gley dit à ce sujet: « la physiologie a admis jusqu'à présent que la régularisation des phénomènes nutritifs se fait par le système nerveux, en raison de la complexité de ce système, qui paraît seul apte à régler. C'est une explication qui dissimule mal l'insuffisance de nos connaissances ».

L'anatomie pathologique est muette et l'on manque de toute information au sujet des altérations nerveuses chez les animaux privés de thyroïde. Schiff déclare n'avoir fait aucune constatation utile par l'exploration très attentive du système nerveux de ses chiens morts en état de convulsion.

Serait-ce la *fonction vaso-motrice* qui est touchée par les sécrétions internes? La pathologie trouve en elle une réserve inépuisable et met volontiers à son compte ce qu'elle ignore, avec quelque raison, car l'échange organique peut être impressionné par les variations de calibre des vaisseaux. Toutefois nos notions sur l'influence exercée sur les actes nerveux de cette espèce par les sucs internes sont pauvres. La thyroïde ne possède pas de faculté vaso-dilatatrice incontestée, les capsules surrénales, l'hypophyse stimulent peut-être les centres vaso-moteurs, pour les autres glandes on ne sait rien, les accidents nerveux attribués au thymus ne sont sûrement pas de nature vaso-motrice.

b) *Rôle de la composition chimique des sucs glandulaires.* — La chimie biologique a récemment révélé des faits inattendus et du plus haut intérêt. Elle a découvert dans la thyroïde deux substances: la thyroantitoxine de Fränkel, qui paraît posséder une propriété curative des accidents nerveux postopératoires, et la thyroiodine de Baumann, sans parler des corps toxiques et antitoxiques annoncés par Notkin et qui paraissent abandonnés. La thyroiodine ou iodothyrine, extraite des substances protéiques de la glande, est une substance iodée, qui existe dans la thyroïde dans la proportion de 0,2 à 0,5 % et renfermant elle-même 10 % d'iode (variable, un gram. de glande séchée contient 2 à 5 décimilligrammes).

Que l'iode soit substance active de la thyroïde, ce n'est pas douteux, comme il est probable qu'il n'en est pas la seule, car la substance de la glande est plus active que la thyroiodine dans le myxœdème, ce qui laisse supposer que d'autres corps utiles encore indéterminés entrent en jeu.

L'iode se retrouve aussi dans les capsules, la rate, l'ovaire, le thymus (Baumann).

Il existe encore, nous l'avons rappelé au cours de ce rapport, dans la substance des glandes, d'autres corps chimiques définis, le fer qui se rencontre dans la rate et la moelle des os, le phosphore, dans la rate et la thyroïde, les combinaisons des acides gras avec la chaux, dans la moelle osseuse. La nature intime des combinaisons de ces corps n'est pas définie, elles sont probablement de nature protéique. La supposition de composés organiques encore inconnus, doués de propriétés subtiles, est conforme à ce qu'enseigne déjà la physiologie sur les combinaisons du phosphore, du fer, des acides gras. Ils jouent probablement un grand rôle dans l'échange nutritif. Kocher a signalé une combinaison très assimilable de l'iode avee la caséine. L'existence dans les tissus de produits variés possédant des propriétés encore inconnues est confirmée par l'analogie avec les produits de la végétation, ce réservoir d'énergie auquel l'animal emprunte ses forces vives, (Jaccard).

Les substances élaborées par la plante possèdent, c'est Pasteur qui l'a démontré par l'étude de phénomènes de polarisation, des propriétés physiques différentes de celles des produits de la synthèse chimique. Il est permis de présumer que ces combinaisons naturelles ont aussi des propriétés physiologiques plus puissantes que les composés chimiques dont dispose la thérapeutique usuelle.

On a soulevé l'objection suivante : les corps tels que le jode, le phosphore, le fer, existent dans les glandes en quantités trop minuscules pour exercer une action notable par la nutrition. Or, la preuve est faite du contraire pour l'iode de la thyroiodine, et peut s'étendre hypothétiquement à d'autres corps.

M. Dastre vient, du reste, au devant de cette objection quand il dit : « Nous devons nous défaire de ce préjugé qu'un millième ou, à plus forte raison, qu'un dix-millième sont des quantités négligeables. Les chimistes qui recherchent le fer dans la nature prennent pour point de départ le gramme. Ces méthodes conviennent mal aux besoins des biologistes, ils descendent plus avant dans l'infiniment petit ».

c) *Action directe sur le métabolisme des tissus.* — On peut enfin supposer des forces agissant sur les phénomènes cellulaires directement et par le seul intermédiaire du sang qui les distribue à l'économie. Cette hypothèse est déjà admise par M. Bouchard lorsqu'il établit que c'est par les produits solubles plus que par le système nerveux que s'établit l'équilibre vital entre les cellules.

A défaut de substances chimiques définies, ce sont les substances de l'espèce des *ferments*, auxquelles pourrait être dévolue la puissance des sécrétions organiques. Quelle est l'origine de ces corps, procèdent-ils d'une activité spécifique de chaque glande, ou sont-ils résultante de mélanges, d'actions réciproques compliquées, dont le sang serait le laboratoire ? Interviennent-ils dans des actes concrets ou sont-ils nécessaires à l'ensemble de l'économie ?

On peut supposer que les glandes élaborent les ferments, qu'elles jettent dans le torrent de la circulation la plus grande somme de produits susceptibles d'actionner le métabolisme cellulaire, mais il est probable aussi que chaque système de cellules, chaque cellule active, concourt pour sa part, grande ou petite, à l'équilibre de l'ensemble.

L'opothérapie est fort intéressée dans cette question de la spécificité de la sécrétion interne ; suivant l'interprétation, on entrevoit la notion spécifique de la médication par la glande qui répond plus exactement aux symptômes morbides, ou la notion d'un agent qui s'adresse autant à la reconstitution de l'activité cellulaire générale.

Il n'y a pas de réponse possible aujourd'hui, l'hypothèse est maîtresse, la science s'arrête devant le secret de la vie.

II. — L'action des sécrétions internes est d'ordre antitoxique.

Cette hypothèse admet que les sucs glandulaires ont un rôle de défense contre les substances nuisibles élaborées au cours des mutations organiques, qu'ils ont pour mission de transformer ces toxines, de les rendre inoffensives, au fur et à mesure de leur production.

Elle a été proposée dès l'origine par Reverdin, Kocher et Schiff et a recruté de nombreux adhérents dès lors, car elle rend compte mieux que d'autres des phénomènes morbides et thérapeutiques observés dans le domaine de la thyroïde.

La substance toxique n'est pas définie, c'est vrai, mais nous connaissons ses effets, son contrepoison, elle est presque caractérisée. Si l'on n'a pas réussi jusqu'ici à la préparer, on connaît au moins les conditions qui favorisent son développement, et l'on sait qu'elle résulte de la décomposition organique des substances protéiques. Le contrepoison fait partie intégrante de la substance thyroïdienne, c'est maintenant indiscutable, il appartient à la sécrétion interne, au sens le plus général du mot.

La fonction antitoxique appartient aussi au *foie*, c'est certain, et il est permis de présumer qu'elle est une des fonctions générales des glandes. De récents travaux peuvent même faire supposer, si leurs conclusions sont confirmées, qu'elle appartiendrait aussi bien aux tissus privés de structure glandulaire. Je fais allusion à l'expérience de Wassermann, qui obtient la neutralisation de la toxine du tétanos par l'injection de substance cérébrale saine.

Il ressort de ce qui précède que le mode d'action des sécrétions internes est complexe et multiple, que les influences nutritives, vivifiantes, s'y rencontrent avec les défenses antitoxiques, probablement dans des proportions variables qui découlent de la destination fonctionnelle inégale des parenchymes.

L'expérience seule, dit Mathews, pourra dire ce que valent les hypothèses, étant donnée notre ignorance des phénomènes intimes du corps vivant.

Voici quelques détails sur les préparations dont dispose la pharmacopée de l'opothérapie.

1. Glande en *substance*, consommée à l'état cru et frais, la cuisson décompose les composés protéiques et tue les ferments.

2. *Glande séchée* dans le vide à basse température, pulvérisée et mélangée avec du sucre de lait. Poudre en pastille, dans le commerce sous le nom de la glande terminé en « ine » (thyroïdine, surrénine, etc.).

3. Glande séchée *débarrassée de certaines substances* désagréables au goût ou mal tolérées, comme la graisse, par des procédés particuliers. Ces produits, fabriqués en Allemagne et aussi en Suisse, portent le nom de la glande avec la terminaison « aden » dont on peut faire en français « adène » (thyradène, rénadène). En pastille ou en poudre.

4. *Extraits.* Obtenus par l'eau ou la glycérine. (Méthode Brown-Séquard-d'Arsonval). Les organes sont enlevés aseptiquement, réduit en morceaux, digérés avec glycérine 1 : 2, avec addition d'eau salée, filtration à la pompe, pression à 60 atmosphères (microbicide), filtration à la bougie d'Arsonval, distribution du produit dans des flacons aseptisés. Cet extrait se conserve fort longtemps ; s'il se trouble il ne vaut plus rien. Il est généralement obtenu incolore, parfois il reste légèrement coloré.

L'extrait est employé en injection hypodermique, dose 1 à 2 gram.

Rapport de MM. le Dr A. Gilbert, Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
et P. Carnot, docteur ès-Sciences, Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.

DE

L'ÉTAT ACTUEL DE L'OPOTHÉRAPIE

(LE CORPS THYROIDE ET LE THYMUS ÉTANT RÉSERVÉS)

L'*utilisation thérapeutique des tissus animaux* doit être mise en parallèle avec l'utilisation thérapeutique des végétaux. Si cette dernière était depuis longtemps employée, si, par contre, l'opothérapie, malgré de vieux usages, était restée dans l'oubli, cela tient surtout à la facilité de préparation des extraits végétaux d'une part, et d'autre part à la difficulté de conservation des extraits animaux. L'idée que Brown-Séquard a développée scientifiquement était simple, et tous les anciens l'avaient eue. Quoi de plus séduisant, en effet, que de remplacer un organe malade par cet organe même ? Mais les extraits ne furent utilisés que du jour où l'asepsie et l'antisepsie en permirent la conservation.

Ici, comme partout, la question de technique est donc capitale, et l'on voit en dériver des conséquences inattendues. Aussi nous attarderons-nous, longtemps, à l'*étude de la technique opothérapique*. A côté des procédés connus, nous chercherons à en indiquer d'autres. Car nous pensons que là se trouvent les progrès à réaliser pour obtenir des rendements plus considérables, une activité plus grande et, partant, des effets plus nets.

Le grand essor pris par la méthode est dû, pour une large part, à l'exemple scientifique et vraiment probant fourni par le *corps thyroïde*. Si l'on s'en était tenu au testicule, la méthode ne se serait jamais généralisée. Nous n'avons pas à nous occuper ici du corps thyroïde, qui fait l'objet d'un rapport spécial. Par contre,

nous avons à parler des tentatives faites *sur toutes les autres glandes*, avec leurs incertitudes, mais aussi leurs espérances. Nous insisterons, à propos de chaque organe, *d'une part sur les résultats expérimentaux*, *d'autre part sur les résultats cliniques fournis par l'utilisation de leurs extraits*. Aucune des questions soulevées ne paraît, du reste, entièrement tranchée. Nous devons donc ici, non pas décrire un édifice achevé, mais montrer comment il s'élève.

L'étude de la cellule subit la même évolution que celle des parasites. L'une et l'autre ont commencé par l'observation des phénomènes vitaux. Pour l'une et pour l'autre, on en est actuellement à l'étude des sécrétions, des extraits et des toxines. Car, pour l'une et l'autre, on a reconnu que beaucoup de phénomènes étaient dus, non pas à la cellule vivante, mais à ses sécrétions.

Actuellement, en thérapeutique, on peut suppléer, de deux façons, un organe malade : Par la *greffe*, si l'on veut utiliser les actions vitales de cet organe (cette méthode est encore à créer) ; Par l'*opothérapie*, si l'on veut utiliser les propriétés de cet organe indépendantes de la vie.

De la distinction de ces deux groupes d'action dépendra l'avenir de l'opothérapie

PREMIÈRE PARTIE

TECHNIQUE DE LA PRÉPARATION DES EXTRAITS ORGANIQUES

Les méthodes de préparation des extraits organiques comprennent : D'une part, le choix et la préparation physiologique des animaux avant l'abattage; D'autre part, l'utilisation des organes, frais ou conservés, complets ou dissociés.

CHAPITRE PREMIER

Choix et préparation physiologique des animaux.

Diverses considérations doivent déterminer le choix des animaux : elles ont trait à l'espèce, à l'âge etc. La préparation physiologique, sur laquelle nous insisterons, consistera, d'une part, à entraîner la glande par un fonctionnement de plus en plus intense, de façon à rendre son extrait plus actif, d'autre part à charger au maximum la glande en principes sécrétoires au moment même de l'abattage.

A. Choix de l'espèce.— Le choix de l'espèce est, surtout, déterminé par des considérations économiques. Jusqu'à ce que la méthode se soit généralisée, on ne peut, en effet, utiliser pratiquement que des animaux de grande taille, de débit courant. Les animaux petits ou rares, fussent-ils reconnus supérieurs, ne peuvent être employés pratiquement. C'est ainsi que Brown Sequard, qui avait eu fort à se louer des testicules de Cobayes, dut abandonner cet animal, le jour où sa méthode se généralisa.

Les espèces bovine, ovine, porcine, seront à peu près seules employées. Malgré les avantages reconnus au cheval par les bactériologistes qui peuvent l'employer longtemps et le choisir en conséquence, cet animal ne pourra être utilisé : car le cheval d'abattoir est dans de très mauvaises conditions d'âge et d'état général.

Le choix de l'animal variera du reste avec l'organe à employer : — Baumann a montré que le *corps thyroïde* du mouton était plus riche que les autres en thyroïodine. Ensuite viennent le bœuf, le veau, la vache, le cheval. La glande de porc est la plus pauvre à cet égard. On emploiera donc de préférence l'extrait thyroïdien de mouton. Pour les *ovaires*, on emploie généralement la brebis. Les *capsules surrénales* employées viennent, généralement, du veau. Celles du bœuf sont souvent malades. On emploie également celles du mouton. Enfin pour le *foie*, nous avons utilisé, avec avantage, la glande de porc. Cet animal a une nourriture très variée, souvent toxique: Son foie doit donc être, à priori, doué d'une puissance de réserve et d'un pouvoir antitoxique considérables.

B. Age des animaux. — L'âge des animaux doit également entrer en considération. C'est ainsi que, pour les extraits génitaux (testicules, ovaires), on doit prendre des animaux *adultes*, en pleine activité sexuelle. La castration est si répandue, parmi les espèces domestiques, que l'on éprouvera parfois, de ce fait, une véritable difficulté d'approvisionnement.

Par contre, certains organes devront être utilisés chez les jeunes animaux : tel le thymus. Les capsules surrénales sont plus développées chez le veau que chez le bœuf : à partir d'un certain âge, elles sont souvent malades (Marie).

D'une façon générale, on peut dire que les organes antitoxiques (thymus, corps thyroïde, capsules surrénales, foie) sont plus développés chez les jeunes. Cela tient à la toxicité propre de la plupart des tissus jeunes. On sait en effet les accidents toxiques déterminés souvent par la viande de veau trop jeune etc. On devra donc utiliser, chez les jeunes, les organes à fonction antitoxique. On devra, par contre, pour les autres organes, éliminer les tissus jeunes, très toxiques. Dans ce cas, ils devront être pris chez les animaux en pleine activité physiologique. Les tissus des animaux âgés, ou même à développement terminé, seront toujours inférieurs.

Pour le foie, nous avons essayé, comparativement, les glandes de fœtus, de veaux au lait, d'adultes. Nous pensions supprimer ainsi, du moins pour les premiers, les substances toxiques d'origine intestinale, arrêtées par le foie. Mais la toxicité générale n'en paraît pas diminuée. Les avantages offerts par ces organes n'ont pas été suffisants pour contrebalancer les difficultés matérielles qu'on avait à s'en procurer.

C. Préparation physiologique des animaux. — α *Exaltation des fonctions glandulaires.*— Doit-on faire subir à l'animal un *entraînement* particulier ? Cette méthode, d'après nous, est trop négligée, et nous insisterons sur les avantages qu'on en peut retirer :

Un organe est d'autant plus développé qu'il fonctionne davantage : car *c'est la fonction qui fait l'organe.* Si donc on désire obtenir un extrait actif, on *devra développer, d'abord au maximum, la fonction et l'organe.*

C'est grâce à ce principe que les bactériologistes exaltent, par des injections répétées et croissantes de toxines, les propriétés antitoxiques du sérum et obtiennent de si merveilleux résultats.

En opothérapie, nous en sommes encore à prendre, tel quel, l'organe utile, de même que, jadis, les bactériologistes employaient le sérum, naturellement antitoxique, d'animaux réfractaires. Ces deux méthodes n'ont donné que de maigres résultats. On doit pour la sécrétion antitoxique, et pour toute autre sécrétion glandulaire, commencer par exalter la fonction de l'organe.

Par exemple, si l'on veut obtenir un extrait actif de capsules surrénales, on devra, d'abord, injecter des doses répétées et croissantes du poison, encore mal connu, que l'on trouve dans le sang des animaux acapsulés.— On sait, du reste, que Caussade (le fait, il est vrai, a été contesté par Cybulski),par injection d'extrait capsulaire, a déterminé l'hypertrophie des glandes surrénales.

Si l'on veut exalter la sécrétion interne du rein, on devra le mettre dans tel état que son fonctionnement soit, nécessairement, plus actif.

Nous avons essayé, pour le foie, d'obtenir un pouvoir fixateur plus considérable vis-à-vis du glucose, par des injections croissantes de ce sucre; d'obtenir un pouvoir antitoxique plus considérable par ingestion croissante de substances toxiques (viandes pourries, etc.); d'obtenir une exaltation de la fonction uropoiétique par injection croissante de sels ammoniacaux. Ces résultats seront communiqués ultérieurement, s'il y a lieu.

En un mot, on a tout intérêt, par une gymnastique graduelle de la glande, à exalter la fonction que l'on veut utiliser ensuite dans les extraits.

β. *Accumulation des principes actifs.* — Une autre préparation physiologique est la *mise en tension de la glande* au moment même de l'abattage. En d'autres termes, *l'organe doit être, au moment de la mort, chargé, au maximum, de principes actifs.* On sait, en effet, pour quelques sécrétions externes, toute l'importance de ce fait : c'est ainsi que l'extrait pancréatique de chien à

jeun est inactif vis-à-vis de la fibrine ou du blanc d'œuf. L'extrait ne digère que s'il provient d'un animal sacrifié en pleine digestion physiologique. Il en est, plus ou moins, de même de toutes les sécrétions. Brown-Séquard recommandait (et cette idée a paru plaisante) de subir une excitation sexuelle violente sans résultat excrétoire, pour augmenter la fabrication naturelle du principe orchitique actif. C'est, certainement, à ce moment qu'on devrait sacrifier l'animal pour obtenir l'extrait.

Toutes les glandes, en effet, passent par des périodes d'activité et de repos. La sécrétion biliaire de l'homme, du chien, est intermittente ; celle du rein s'arrête, en partie, pendant la nuit : elle se réveille le matin, etc. Bien probablement, les sécrétions internes sont sujettes aux mêmes oscillations.

Si l'acte sécrétoire comprend deux temps, une charge cellulaire progressive en zymogène, puis une évacuation liée à la transformation du zymogène en sécrétion définitive, l'extrait devra être fait, à la fin du premier temps, avant l'évacuation. Mais on aura, dans l'extrait, le zymogène et non le principe actif. On devra donc réaliser artificiellement cette transformation. Pour certaines glandes, on connaît les lois de cette transformation (influence de l'oxygène sur la transformation spontanée du tryptogène en trypsine), et on peut l'achever artificiellement. Mais, pour la majorité des glandes, ces lois nous échappent encore. Or, nous ne pourrons tirer parti d'un extrait que lorsque nous saurons effectuer cette transformation ; car toujours l'extrait d'organe nous donnera le proferment, et non le principe actif, ou du moins celui-ci sera-t-il en infime proportion.

Si nous ne savons pas la réaliser artificiellement, nous devons laisser se produire la transformation physiologique spontanée, et retirer le principe actif non de l'extrait, mais de la sécrétion (glandes externes) ou du sang efférent (glandes internes).

Peut-être la sérothérapie n'a-t-elle sa raison d'être que parce que nous ne savons ni reconnaître ni transformer la proantitoxine. Car le pouvoir antitoxique n'est certainement pas primitif dans le sang, et doit provenir de tel ou tel organe qui le produit à l'état inactif. Peut-être un jour, saura-t-on réaliser cette transformation, et substituera-t-on à la sérothérapie l'opothérapie antitoxique.

γ. *Accouplement fonctionnel des glandes.* — Nous voudrions, également, attirer l'attention sur le parti que l'on pourrait tirer, en opothérapie, de l'association fonctionnelle de plusieurs glandes. On sait, en effet, depuis surtout les mémorables recherches de Schiff, toute l'importance de ces accouplements.

On connaît le rôle des tryptogènes, des peptogènes.

On entrevoit le rôle de la rate sur la sécrétion pancréatique, et peut-être aussi sur la sécrétion hépatique ; on connaît ou l'on croit connaître le rôle de la sécrétion interne du pancréas sur le foie.

Peut-être obtiendrait-on d'excellents résultats opothérapiques de ces associations. C'est ainsi que l'on pourrait,d'une part, injecter à l'animal vivant l'extrait de rate avant d'utiliser son pancréas; lui injecter l'extrait de pancréas avant d'utiliser son foie. On pourrait, plus simplement, accoupler, en thérapeutique, plusieurs extraits (rate-pancréas ; pancréas-foie ; rate-foie). Les résultats que nous avons déjà obtenus et que nous ne publierons pas encore ici sont très encourageants. C'est ainsi que l'accouplement pancréas-foie a pu faire tomber la glycosurie expérimentale, à un taux plus faible que toute autre méthode. Il ne s'agit, du reste, jusqu'ici que d'expériences incomplètes.

CHAPITRE II.

Après le choix de l'animal et sa préparation physiologique, on doit s'occuper des différentes façons d'utiliser ou de conserver les propriétés glandulaires.

Influence de la chaleur. — Une question domine toutes les autres, et, pourtant, si simple qu'elle paraisse, elle n'est pas encore résolue. La *chaleur* altère-t-elle les propriétés opothérapiques d'un organe ? On conçoit de quelle importance est cette question, surtout pour la stérilisation et, partant, pour la conservation des glandes. Or, pour le *corps thyroïde* lui-même, tête de file à action nette, relativement facile à étudier, on n'est pas bien sûr de conserver, après action de la chaleur, toutes les propriétés thérapeutiques de la glande. Ross et Scheffer ont montré que la glande agissait encore après cuisson. Mais cette action est-elle entière?

Pour le *foie*, nous avons obtenu expérimentalement des résultats avec des glandes maintenues assez longtemps à 80 et 100°. Mais ces résultats étaient moindres qu'avec la glande crue. Si des extraits liquides paraissent altérés par la chaleur, par contre, les organes desséchés paraissent supporter impunément de hautes températures.

Pour les autres organes, les tentatives sont plus vagues encore et plus indécises.

D'après nous, l'étude méthodique et suivie de cette question est l'une des plus urgentes. Car, de sa solution découle une technique de préparation et de stérilisation très simple, que l'on n'ose pas employer jusqu'ici.

Méthodes générales d'asepsie et d'antisepsie des extraits

La méthode la plus pratique, en effet, est la stérilisation par la chaleur :

Si l'on craint d'altérer les extraits à 120° à l'autoclave, on peut les chauffer à 100° à diverses reprises, les différents tours de chauffe étant séparés par un intervalle de plusieurs jours, pour permettre le développement des spores non tuées à 100° et qui, développées, seront tuées par le chauffage suivant.

On pourrait même ainsi abaisser la température de chauffe à 80° environ.

Mais, un certain nombre d'extraits étant altérés par la chaleur, on doit chercher autre chose :

La méthode d'Arsonval (filtration à la bougie, sous pression d'acide carbonique) a été très employée. Mais beaucoup de substances actives sont retenues sur le filtre. L'opération est longue et laborieuse. La stérilisation, par la seule pression d'acide carbonique, n'est pas suffisante.

Les extraits glycérinés paraissent, plus facilement que d'autres, se maintenir clairs : cette sécurité est parfois trompeuse ; il suffit, en effet, de diluer une goutte d'extrait dans du bouillon pour obtenir parfois une culture assez abondante.

De plus, la glycérine est douloureuse, toxique, et agit avec une action propre.

L'addition d'antiseptiques (acide phénique, thymol, naphtol) est insuffisante ou nocive.

Nous avons, tout récemment, imaginé une autre méthode qui n'a, du reste, pas encore fourni toutes ses preuves. Elle consiste en l'addition de substances antiseptiques, mais toxiques, que nous faisons entrer ultérieurement en combinaisons inoffensives.

C'est ainsi que l'organe, prélevé sans précautions à l'abattoir, est broyé finement avec du sable et mis en macération dans l'eau. Cette eau est acidulée d'acide chlorhydrique. On antiseptise donc complètement l'extrait; puis, au bout d'un certain temps de digestion, on ajoute de la lessive de soude jusqu'à neutralisation : on a ainsi transformé l'acide chlorhydrique restant en chlorure de sodium inoffensif.

Cette transformation doit être faite à un moment à partir duquel toutes les autres opérations seront aseptiques.

On peut, en certains cas, combiner la dose d'acide chlorhydrique, de telle façon que le chlorure de sodium formé soit en solution à 10 p. 100. On a ainsi une solution qui dissout les globulines. Nous avons constaté que la filtration, aseptique, en est rendue beaucoup plus facile.

En définitive, nous avons simplement ajouté à l'extrait du chlorure de sodium. De même, on peut ajouter du phénol et le transformer ultérieurement en acides sulfoconjugués inactifs, etc.

Voies d'absorption. — Une autre question capitale a trait au *mode d'administration* : Un extrait d'organe peut être, ou bien ingéré par la bouche ou l'anus, ou bien injecté dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Par *ingestion stomacale*, seront absorbés tous corps solubles dans les humeurs organiques ou solubilisés par la digestion. Cette transformation altère-t-elle les principes de la glande ? On le crut pendant longtemps, et ce fut un véritable progrès que celui réalisé par Howitz, puis par Fox et Mackensie, lorsque ces auteurs eurent démontré que l'ingestion du corps thyroïde était suivie des mêmes effets que son injection sous-cutanée. La médication était ainsi rendue facile à appliquer; d'autre part, et surtout, on supprimait la nécessité d'une asepsie rigoureuse, et la possibilité d'infections locales, si fréquentes et si nuisibles à la généralisation de la méthode.

Cette propriété, démontrée pour le corps thyroïde, est-elle exacte pour les autres glandes ? Oliver et Schäfer l'ont démontrée pour les glandes surrénales. Nous l'avons démontrée pour le *foie*; néanmoins, les effets sont toujours un peu plus faibles que par voie veineuse. D'autres auteurs l'ont démontrée pour l'*ovaire*, et, si la preuve n'a pas été faite pour chaque organe, il semble, cependant, que l'on ait affaire à une propriété générale.

Nous avons donc à notre disposition plusieurs méthodes d'administration, et si l'injection sous-cutanée conserve certains avantages (efficacité plus grande, rapidité d'action, etc.), l'absorption digestive présente une grande simplicité pratique et évite les infections locales.

Est-ce à dire pour cela que l'on n'ait pas besoin d'extraits aseptiques ? Loin de nous cette pensée. Car la plupart des extraits du commerce sont généralement faits sans soins : les putréfactions s'y sont développées, et ces extraits sont parfois nocifs, par les toxines surajoutées qu'ils contiennent.

La voie rectale peut-elle être utilisée? Ses avantages sont considérables (administration facile, en cas, surtout, de dégoût ou d'intolérance gastrique).

Mais si on administre l'organe entier, seront seuls absorbés les principes solubles dans l'eau. Il n'en est pas de même si on réalise dans le rectum une véritable digestion artificielle (méthode ancienne de Schiff, qui injectait, avec des aliments, de l'extrait de pancréas), ou si, plus simplement, on se sert d'extraits déjà solubilisés, (par la pepsine, la trypsine, la papaïne ou par certains sels minéraux). Pratiquement, la voie rectale donne, dans certains cas, d'excellents résultats. Pour le *foie*, nous n'avons eu qu'à nous en louer.

Les trois voies, sous-cutanée, gastrique, rectale, sont donc à employer ; chacune a ses indications.

Préparation des extraits complets ou partiels. — Nous pouvons employer, d'une part l'organe total, avec l'ensemble de ses principes actifs, inutiles, et même nocifs; d'autre part, nous pouvons chercher à isoler les seules parties utiles.

1° *Préparation des extraits complets.* — L'organe total peut être utilisé frais ou conservé.

Frais, il est de moins en moins employé ; car on doit, autant que possible, éviter au malade les difficultés d'approvisionnement et de préparation. Si, dans des cas spéciaux, on désirait l'employer tel, on pourrait le pulper ou le râper, et le faire macérer quelque temps (2 heures environ) dans de l'eau tiède ; le mélange est ensuite filtré sur une toile fine, et donné, soit en lavement, soit par la bouche dans du bouillon ou dans du lait.

Nous le répétons, cette mesure est peu pratique, peu imposante. On doit donc tendre à lui substituer autre chose.

Poudres[1]. — On peut (et ce moyen est excellent) employer *l'organe total réduit en poudre*. La dessiccation peut se faire dans le vide à la température de 20 à 25°, si on craint d'altérer, par la chaleur, les propriétés de l'organe. Pour le foie, la poudre ainsi préparée se présente sous la forme d'une poussière jaune, très belle, à odeur hépatique prononcée; le rendement est d'environ 15-17 p. 100 du poids de foie frais et lavé.

[1] Toutes les préparations que nous mentionnons ont été faites et expérimentées par nous, grâce au savoir et à l'obligeance de M. Choay.

Si l'on ne craint pas l'action de la température, on peut faire la dessiccation à l'étuve, à la température de 50° environ ou davantage. Notons que la poudre, une fois desséchée, peut supporter impunément de hautes températures, et se stérilise ainsi d'une façon très simple. Cette poudre peut être incorporée à du sucre de lait : on peut en faire des tablettes ou des pilules. On peut aussi la dissoudre dans de l'eau, du bouillon ou du lait, au moment de s'en servir.

Cette technique a l'avantage d'utiliser toutes les propriétés de l'organe. Elle a l'inconvénient d'administrer, à côté du principe utile, d'autres principes inutiles, contraires ou nocifs.

2° *Dissociation des extraits.* — Evidemment, on doit, scientifiquement, chercher à dissocier l'extrait total, et l'idéal serait d'administrer le principe actif chimiquement pur. Malheureusement, nous n'en sommes pas encore là. Nous dirons même que, d'après ce que l'on sait, tous les modes de dissociation, physique, chimique, etc., conduisent, pour le moment, à un effritement des propriétés globales de la glande. On obtient une série de principes actifs, mais chacun d'eux, isolément, est inférieur à l'extrait total.

La dissociation des principes actifs du *corps thyroïde* a surtout été étudiée. Si la thyroïdine de Baumann paraît active, d'autres principes paraissent avoir une activité de même ordre: d'autres une activité différente ; généralement on emploie encore l'extrait total.

Pour le *foie* nous avons essayé récemment les extraits aqueux, alcooliques, les nucléoalbumines, les globulines, les produits obtenus en suivant la méthode de Baumann. Chacun de ces éléments a hérité de propriétés partielles ; aucun ne s'est montré, jusqu'à présent, spécifique. Ce résultat, un peu déconcertant, n'est pas fait pour étonner tous ceux qui ont quelque habitude de la chimie biologique et de ses complexités.

Nous indiquerons, néanmoins, certaines méthodes de dissociation. On peut employer des méthodes physiques, chimiques et physiologiques:

Les *méthodes physiques* de dissociation consistent à utiliser les solubilités différentes des corps :

Extraits aqueux. — L'extrait le plus simple est l'extrait aqueux.

On soumet l'organe pulpé à une ou plusieurs macérations dans l'eau. Ce temps opératoire doit être fait avec la plus grande asepsie : l'organe doit être, autant que possible, retiré aseptique-

ment du corps de l'animal et broyé avec du sable stérilisé dans un appareil aseptique, puis macéré dans de l'eau bouillie. Si l'on doute de cette asepsie, souvent difficile à réaliser naturellement, on doit additionner l'eau de chloroforme ou de naphtol.

Quelles que soient les méthodes ultérieures de stérilisation employées, il faut, en effet, éviter toute formation de toxines solubles au cours de la macération : car la stérilisation ne les détruira pas.

On filtre, ultérieurement, les liqueurs, et on les concentre partiellement dans le vide ou à une douce chaleur. On peut les reprendre par l'eau, les filtrer à nouveau, et les amener, par concentration, en consistance extractive ; ici encore, et suivant l'action nocive de la chaleur, les extraits peuvent être concentrés à l'air libre à la température du bain marie, ou dans le vide, à la température de 25 à 30 degrés.

Ces extraits, pour le foie par exemple, représentent de 6 à 7 p. 100 du poids de foie frais ; l'extrait obtenu par concentration au bain marie est très coloré ; le second l'est moins, mais il est beaucoup plus riche en albuminoïdes solubles : l'alcool les précipite abondamment.

Suivant la teneur du foie, en glycogène, l'extrait présente, après filtration, une teinte opaline plus ou moins accentuée. Notons enfin que souvent l'extrait, qui filtre clair, se trouble au bout de quelques minutes. De même, cet extrait aqueux concentré, repris par l'eau, ne se redissout plus complètement. Ce sont là de petits inconvénients négligeables, si l'on s'en sert par voie digestive.

Extraits alcooliques. — *Les extraits alcooliques* résultent de l'action dissolvante d'alcools à divers titres, soit sur l'organe frais, soit sur la poudre desséchée, préparée dans le vide à basse température. Dans le premier cas, le titre alcoolique de la liqueur est très rapidement appauvri par l'eau contenue normalement dans l'organe. On a donc, à vrai dire, un extrait hydro-alcoolique. Une seconde macération donne une liqueur moins hydratée, mais plus pauvre en matières extractives.

Si l'on mélange les deux liqueurs, on détermine, généralement, un précipité provenant des titres alcooliques différents. Le mélange peut être distillé pour éliminer l'alcool : il reste un liquide qui mousse abondamment, et dans lequel se sépare bientôt un coagulum ; En poursuivant la concentration, le liquide abandonne lui-même, ensuite, un résidu soluble dans l'eau. Le coagulum l'est très difficilement.

Pour les foies, on obtient ainsi un rendement faible, 3 p. 100 environ, et cet extrait doit être considéré comme hydro-alcoolique.

C'est pour éviter cette hydratation de l'alcool que nous sommes partis, non plus de l'organe frais, mais de la poudre desséchée dans le vide. On obtient, pour le foie, un rendemcnt de 16 p. 100 par rapport à la poudre, c'est-à-dire un rendement de 1 p. 100 par rapport au foie frais.

Cet extrait alcoolique jouit de propriétés un peu spéciales, sur lesquelles on n'est, du reste, pas parfaitement d'accord. Il a été surtout étudié pour certains organes.

C'est ainsi que,pour les *capsules surrénales*,Gourfein et,surtout, Dubois, ont étudié l'action physiologique des extraits alcooliques : ils ont trouvé que la partie soluble dans l'alcool était très toxique et résistait à la chaleur : la partie insoluble dans l'alcool contient, au contraire, la partie non toxique détruite par la chaleur.Mais, d'après Gourfein, elle est à peu près inactive : d'après Dubois, elle contient, au contraire, la partie vraiment active. Un grand nombre d'auteurs (Olivier et Schafer, Cybulski, Scymonowicz, Gottlieb, Langlois) n'admettent pas cette distinction.

Pour le foie, nous n'avons,non plus, rien trouvé d'analogue. Pour le pancréas, de semblables dissociations, faites par Hugounenq et Doyon, n'ont pas abouti à des résultats pratiques.

La dissociation par l'alcool n'a donc donné, jusqu'à présent, que des déceptions.

Extraits glycérinés. — *Les Extraits glycérinés* ont été parmi les premiers employés. Il offrent de grands avantages et quelques inconvénients: C'est ainsi que la glycérine peut extraire le principe actif d'assez gros fragments d'organes, et que l'on n'est pas obligé à un fin broyage. L'épuisement est, en même temps, très complet. En concentrant dans le vide l'eau glycérinée provenant de la macération,on obtient, pour le foie, un rendement de 17 p. 100. Un autre avantage tient au pouvoir antiseptique des solutions glycérinées concentrées : Néanmoins, nous devons, à ce propos, faire quelques réserves : l'extrait glycériné liquide, concentré, se conserve limpide et pur. Pourtant, si on le dilue ultérieurement dans de l'eau ou du bouillon stériles, il cultive et se trouble. Ceci n'a pas d'inconvénient pour l'ingestion. Mais pour l'injection sous-cutanée, on doit savoir que les extraits les plus limpides ne sont pas pour cela stériles, et que, dilués ou injectés, ils peuvent donner des cultures ou des abcès. On doit être en garde contre cette sécurité trompeuse, et toujours semer les extraits avant de les injecter, même après stérilisation par l'acide carbonique sous pression (méthode d'Arsonval).

Un autre inconvénient a trait à la douleur causée par l'injection.

Enfin, la glycérine est loin d'être un vecteur inactif. Dans l'appréciation scientifique des résultats, on doit donc tenir grand compte de l'action propre de la glycérine : ce corps est toxique ; c'est un excitant médullaire considérable, déterminant, comme nous l'avons souvent vu, chez la grenouille et le cobaye, des phénomènes tétaniformes, fréquemment aussi des hématuries. Même en l'employant à des doses non toxiques, nous devons tenir compte de cette action médullaire excitatrice. Peut-être les effets dynamogéniques et autres de l'extrait orchitique de Brown Séquard sont-ils dus, en partie, à l'action excitante de la glande sur les centres nerveux.

En résumé, nous pensons que les extraits glycérinés, mauvais pour l'étude des phénomènes, par la complexité d'action qu'ils entrainent, sont, au contraire, excellents et recommandables, sous certaines conditions, dans la thérapeutique usuelle, la glycérine joignant son effet utile à celui de l'extrait. Pour le foie notamment, la glycérine joue, comme l'extrait lui-même, un rôle excitateur, tant sur la sécrétion biliaire que sur l'accumulation du glycogène.

On peut également essayer les extraits éthérés, chloroformiques, etc. Ils n'ont pas, à notre connaissance, donné de résultats avantageux.

On peut également chercher à isoler *tel ou tel produit chimique* : les globulines, les nucléo-albumines, etc.

Extraits salés. — Pour dissoudre les *globulines*, nous nous sommes servis d'*extraits salés* à 10 p.100. On a, ainsi, des extraits de belle apparence, filtrant assez facilement et ne présentant pas, en général, après filtration, l'aspect louche des extraits aqueux. Grâce à leur richesse en sels, ils se conservent fort bien ; une légère addition de naphtol ou de chloroforme suffit à les préserver fort longtemps contre la putréfaction. La grande quantité de chlorure de sodium qu'ils contiennent, les rend inutilisables par ingestion, si l'on ne s'en débarrasse pas par dialyse. Ces extraits donnent très nettement les caractères des globulines. Pour le foie, ils nous ont donné d'excellents résultats.

Extraits alcalins. — On peut obtenir un extrait contenant les *nucléo-albumines*, en reprenant les foies traités par le chlorure de sodium, avec une *solution aqueuse de carbonate de soude à 5 p.* 100. L'extrait comprend environ 10 p. 100 du poids initial.

Mais ces extraits sont, pratiquement, granuleux, cassants, de goût et d'odeur désagréables.

On pourrait, inversement, précipiter, par l'acide acétique, mucine et nucléo-albumine qui restent sur le filtre. On les reprend ensuite par le carbonate de soude. Le liquide filtré peut être traité par le sulfate de magnésie, qui précipite les globulines. Ce précipité est repris par l'eau et dialysé.

Méthode de Baumann. — Nous devons enfin parler de la *méthode de Baumann*, qui a conduit ce savant à l'isolement de la thyroïodine.

Baumann traite les glandes par l'acide sulfurique à 1/10 pendant plusieurs jours, à l'ébullition.

La liqueur, filtrée, laisse déposer, par refroidissement, un précipité floconneux, brun, qui contient la substance active. Ce précipité est recueilli, séché, puis traité par l'alcool à 80°, bouillant, qui dissout le principe actif. On évapore la solution. On dégraisse par l'éther de pétrole. On dissout le résidu dans une solution de soude à 1 %: on filtre, puis on neutralise par un excès d'acide sulfurique. La thyroïodine se précipite sous forme de flocons bruns, qui sont lavés et séchés à basse température.

Le produit obtenu représente 0,2 à 0,5 % du poids de glande thyroïde fraîche. Il est encore impur. Il est insoluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool, soluble dans les solutions alcalines. Ce corps n'a aucune réaction des albuminoïdes. Il contient pourtant du phosphore, ce qui semblerait prouver qu'il dérive d'une décomposition des nucléo-albumines. Mais, d'après Baumann, le phosphore ne doit pas exister dans le corps purifié. Enfin la thyroïodine contient 29 % d'iode dans sa molécule et, d'après Baumann, 9 % dans le corps purifié.

En somme, il est bien probable que la thyroïodine ne préexiste pas dans la glande, et qu'elle est un produit de dédoublement d'une nucléine par l'acide sulfurique.

Baumann a pu l'obtenir, ultérieurement, dans le résidu de la digestion peptique.

Cette thyroïodine agit certainement dans le même sens que le corps thyroïde. Mais d'autres auteurs ont isolé d'autres produits de décomposition, actifs également, et la question reste ouverte.

Que donne avec les autres organes la méthode de Baumann? nous nous le sommes demandé, pour le *foie*.

Nous avons, en suivant la même marche, obtenu une poudre brune, l'hépatéine, décolorable par purification, soluble dans l'alcool

surtout à chaud, soluble également dans les alcalis, soluble faiblement dans les solutions neutres (carbonate de soude), insoluble dans l'eau, la glycérine, l'éther, avec un rendement d'environ 1 %. Son action physiologique est encore à l'étude. Jusqu'à présent, elle ne nous a conduits à aucun résultat considérable.

Hugounenq et Doyon ont traité des pancréas par le procédé de Baumann ; ils n'ont pas obtenu de résultats thérapeutiques.

Nous ne connaissons pas d'autres tentatives de ce genre faites avec d'autres organes.

A côté des procédés d'isolement physique (dissolvants) et chimiques (précipitations), nous devons parler d'une troisième méthode *diastasique*, appelée, selon nous, à un grand avenir.

On est parti de cette idée que les extraits ingérés, agissant par la voie digestive, n'étaient pas altérés par les ferments peptiques ou trypsiques, et qu'ils devenaient ainsi assimilables.

Extraits peptiques. — On a donc fait, *in vitro*, des digestions avec de la pepsine (Baumann).

L'organe, broyé finement avec du sable dans un mortier, est additionné d'acide chlorhydrique jusqu'à légère réaction acide, puis de pepsine. Il est abandonné à une douce chaleur. On reprend la macération, on filtre, on neutralise, et on concentre dans le vide.

Les extraits peptiques contiennent, naturellement, une grande quantité de peptone. Ils paraissent résister à la chaleur. Pour le foie, le rendement que nous avons obtenu est de 6 à 8 %.

Extraits trypsiques. — On peut, au lieu d'une digestion peptique en milieu acide, utiliser une digestion trypsique en milieu alcalin (Catillon). Les résultats sont à peu près les mêmes. Les rendements sont un peu plus considérables.

Nous avons employé récemment, toujours avec l'aide de M. Choay, la formule suivante : on prend quatre parties de poudre de foie desséchée, et une partie de poudre desséchée de pancréas. On ajoute une solution de carbonate de soude à 3 % et on fait digérer à 37°. On concentre dans le vide le produit de cette digestion pancréatique. Le rendement en extrait est de 23,6 %.

Extraits papaïniques. — Enfin une modification, apportée par Dastre et Floresco, consiste à substituer à la pepsine ou à la trypsine, la papaïne, beaucoup plus active généralement. Mais il est nécessaire de s'assurer de la provenance de ce ferment, la plupart de ceux que l'on trouve dans le commerce en France étant falsifiés.

On obtient, ainsi, des rendements beaucoup plus considérables. Nous avons obtenu, pour le foie, des rendements de 21 %.

Cette méthode paraît particulièrement commode. Elle sera, selon nous, de plus en plus utilisée pour tous les extraits qui sont inaltérés par voie gastrique. Les extraits concentrés, peptiques ou papaïniques sont à nouveau solubles dans l'eau, et peuvent être absorbés par voie gastrique ou rectale, comme nous nous en sommes assurés. Stérilisés par la chaleur, ils peuvent être injectés par voie hypodermique.

Comme on le voit, nous sommes en possession de méthodes multiples. Mais les tentatives d'isolement des principes actifs ont jusqu'ici peu réussi : thyroïodine (Baumann) ; spermine (Pœhl). Nous sommes en face d'un problème complexe, et jusqu'à nouvel ordre, nous devons utiliser l'extrait total, comme on utilise encore le sérum antitoxique total, comme, d'autre part, on utilise encore la macération de digitale, de préférence à ses alcaloïdes.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Organes Génitaux

A. Testicule. — Nous commencerons la revue des organes employés en opothérapie par les glandes génitales.

C'est, en effet, l'extrait testiculaire que Brown Séquard a tout d'abord employé. Ce savant eut d'autant plus de mérite à baser sur ce cas sa théorie, que l'exemple était mal choisi.

Du reste, cette médication, après une vogue considérable, est actuellement bien délaissée. Elle nous retiendra peu. Car aucun fait nouveau la concernant n'a paru dans ces années dernières.

La base physiologique de la méthode repose, presque entièrement, sur une corrélation intime entre le développement des organes génitaux et celui de l'organisme entier : entre l'atrophie de ces mêmes organes et la sénilité, entre la castration et l'arrêt de développement des genres.

Nous examinerons, d'abord, l'étude physiologique que l'on a pu faire des extraits orchitiques. Cette étude est, du reste, assez peu probante.

Brown Séquard a beaucoup insisté sur l'influence dynamogénique du liquide orchitique. C'est ainsi que les animaux sacrifiés par hémorrhagie présentent, après injection orchitique, une prolongation des battements de cœur.

Vitto Cipriati a mesuré, à l'ergographe, la résistance à la fatigue. Il a trouvé un gain après injection testiculaire.

Hénocque a noté une augmentation lente et progressive dans la quantité d'oxyhémoglobine, chez les sujets traités.

Chabrié a noté une augmentation d'urée, une diminution de phosphates.

Vis-à-vis des infections, malgré les assertions d'Uspensky (immunité vis-à-vis du charbon) de Cl. Nourry et Michel (tuberculose), les recherches de Bouchard, Charrin, d'Arsonval, celles de Gramatschikoff n'ont permis de constater aucune influence.

Cliniquement, nous examinerons surtout les cas relatifs aux animaux, aux déments, cas dans lesquels la suggestion doit être écartée.

C'est ainsi que Vitzou (de Bucharest) a noté une amélioration sur deux singes paralysés (la paralysie des membres antérieurs disparaît et l'animal peut se tenir debout).

Mégnin traita, de même, un chien tuberculeux très affaibli, qui put ainsi recouvrer quelque vigueur.

Brown Séquard, sur des pigeons rendus ataxiques par irritation des méninges, sur des cobayes paraplégiés par lésions médullaires, nota des améliorations.

Kahn constata chez un fœtus, après injection orchitique à la mère, une augmentation des mouvements. L'enfant naquit très vigoureux, malgré l'état déplorable de la mère.

Chez les aliénés, certains auteurs ont noté une amélioration mentale (Cullière, Alombert-Goget); d'autres n'ont rien noté de semblable (Féré, Bourneville). Mairet, Capriati, Marino et Rivero, Vantra et Fronda, Bayroff, ont obtenu des résultats variables, toujours peu importants.

A côté de ces cas, où toute influence psychique doit être écartée, on a publié les cas les plus disparates et les plus fantastiques (guérison de la tuberculose, du cancer, de l'ataxie locomotrice).

La valeur de la médication paraît à peu près jugée, puisqu'elle est en général abandonnée.

En résumé, l'extrait glycériné de testicule exerce une action

excitante, se traduisant par une augmentation de force musculaire. Peut-être la glycérine n'y est-elle pas étrangère.

B. Ovaires — On connaît, d'une façon un peu plus précise, d'une part, les troubles consécutifs à la castration chez la femme, et, de l'autre, les effets des extraits d'ovaires.

Comme chez l'homme, l'ablation des organes génitaux arrête le développement, provoque l'adipose. Elle augmente et prolonge, chez les animaux, la sécrétion lactée. Les vieilles femmes perdent les attributs de leur sexe : les phanères, la voix, changent et se rapprochent de celles de l'homme.

Mais quelques troubles plus précoces et plus aigus se manifestent, après la castration d'une part, et d'autre part, après la ménopause. Ils ont été étudiés surtout depuis la généralisation des méthodes gynécologiques : Ce sont des bouffées de chaleur au visage, des vertiges, des sensations de défaillance, parfois des crises syncopales, de l'asthénie, de l'hypochondrie, un état mental particulier, une extrême irritabilité, une instabilité perpétuelle, parfois des idées de suicide, etc., enfin des poussées congestives du côté du foie, des reins, des mamelles (Lissac).

Ces troubles sont très réels, et leur disparition par la médication ovarienne est assez nette pour entraîner la conviction. Chez les animaux, Curatulo et Tarulli[1] ont trouvé, chez les chiennes chatrées, une diminution dans l'élimination du phosphore. Ils rapprochent ces constatations des bons effets de la castration dans l'ostéomalacie, d'une part, et de l'augmentation d'acide phosphorique observée consécutivement à l'injection d'extraits ovariques. Charrin et de Nittis sont arrivés, croyons-nous, aux mêmes résultats, tout en faisant quelques réserves.

Cliniquement, on peut employer l'ovaire en poudre desséchée ou en tablettes. On peut employer également l'extrait glycériné. Les doses sont assez variables, car on n'observe pas d'intolérance. Généralement, on se contente de 0gr,1 à 0gr,2 par jour.

L'opothérapie ovarienne a été employée dans divers cas :

a. *Contre les accidents provoqués par la double castration chirurgicale.* — Jayle, qui paraît l'avoir employée le premier, cite plusieurs observations avec disparition des troubles pendant le traitement, avec réapparition après un certain temps de cessation.

Mainzer à Berlin, Mond, Chrobak à Vienne, Muret à Lausanne,

[1] Curatulo et Tarulli ; *Arch. ital. Biol.*, XXIII.

Hegar, Knauer, Lissac, etc., ont également publié de beaux exemples. Jacobs a publié 22 observations d'opothérapie pour accidents de ménopause post-opératoire. Il a obtenu 11 guérisons complètes, 11 améliorations notables. Ce fait est d'autant plus remarquable que le même auteur a échoué dans presque tous les autres cas (dysménorrhée, chlorose, etc.).

Gilbert a, récemment, observé un très beau cas d'amélioration (troubles nerveux consécutifs à la castration, ayant récidivé après cessation d'ovarine, ayant, à nouveau, cédé à l'administration de l'extrait).

b. *Contre les troubles de la ménopause physiologique.* — Les résultats sont assez fréquemment satisfaisants, mais beaucoup moins que dans le premier cas. En général, les souffrances s'atténuent, puis disparaissent. (Brown, Mond, Chrobak, Muret, Jacobs, Jayle).

c. *Contre les troubles dénotant une insuffisance génitale* (défaut de développement des organes génitaux ; altérations pathologiques, aménorrhée, dysménorrhée, etc.). — Un certain nombre de cas ont été améliorés. Mainzer a noté la disparition de l'aménorrhée, avec persistance de troubles hystériques.

Jacobs n'a obtenu, pour quatre aménorrhéiques, aucune amélioration. Il n'a obtenu qu'une légère amélioration chez quatre dysménorrhéiques.

Dans les cas de Muret (chez quatre chlorotiques aménorrhéiques, les règles ont reparu), de Spillmann et Etienne, de Jayle, les règles ont paru régularisées (plus fréquentes et moins abondantes).

d. *Contre la chlorose*, envisagée ou non comme maladie génitale, l'opothérapie ovarienne a été employée par Muret, Spillmann et Etienne ; ces derniers auteurs, sur 6 chlorotiques, ont obtenu 3 résultats satisfaisants. Mais ils signalent des douleurs abdominales vives, une céphalée intense, une augmentation de la température.

e. *Contre l'ostéomalacie*, des tentatives ont été faites, paraissant, du reste, en contradiction, d'une part avec les bons effets de la castration, d'autre part avec les résultats expérimentaux de Curatulo et Tarulli.

f. *Contre les maladies nerveuses* (hystérie, neurasthénie, vésanie (Nacke, Regis, Clément), contre la maladie de Basedow (Muret, Jayle).

En résumé, l'opothérapie ovarienne est efficace contre les troubles de la castration chirurgicale.

Les troubles consécutifs à la ménopause ont été souvent amélio-

rés. Les troubles consécutifs à des affections génitales sont rarement supprimés.

Le traitement des chloroses et des affections nerveuses a besoin de faire ses preuves.

Nous joindrons à l'opothérapie génitale quelques tentatives, encore isolées.

Mamelles. — R. Bell, se basant sur les relations physiologiques de la mamelle et de l'utérus, a traité, par l'extrait de glande mammaire, un certain nombre de cas de fibromes utérins. Les hémorrhagies ont cessé : la tumeur aurait subi une notable régression.

Ce même auteur a traité plusieurs ovarites par des extraits de *parotide* : cette méthode aurait donné de bons résultats.

Prostate. — La prostate a été employée par Reinert et par Bazy dans le traitement de l'hypertrophie prostatique.

Bazy a, de même, employé, dans ce cas, l'extrait thyroïdien.

CHAPITRE II.

Système nerveux.

Les extraits de substance cérébrale et médullaire ont été employés par Babès, qui traita, dès 1889, un certain nombre de neurasthéniques par cette méthode. Il traita également des épileptiques, des mélancoliques, des maniaques.

Constantin Paul développa beaucoup cette thérapeutique (transfusion nerveuse). Il améliora, dit-il, un grand nombre de tabétiques, de neurasthéniques, de chlorotiques-neurasthéniques.

Cullière a soigné, de même, un certain nombre d'aliénés. Il nota le réveil de l'appétit, une disparition de l'impotence musculaire. Aucune amélioration psychique notable n'a été obtenue. Althaus a traité, de même, certaines névroses et certains tabès. Il obtint quelques résultats, qu'il mit sur le compte de la lecithine, du protagon, de la cérébrine en suspension.

Moncorvo injecte un extrait aseptique de cerveau de mouton. Queen également ; il n'obtient aucun résultat.

Cette thérapeutique a été assez rapidement délaissée. Mais

elle vient, tout récemment, de prendre un grand intérêt, à la suite des intéressantes recherches de Wassermann et de Takaki[1].

Ces recherches dérivent des idées d'Ehrlich sur la production des antitoxines par combinaison de la toxine même avec les cellules de la moelle : les propriétés antitoxiques du sérum seraient dues au passage dans le sang de cellules nerveuses dissoutes.

Wassermann et Takaki montrent que les idées d'Ehrlich sont vraies, non seulement pour la substance nerveuse vivante, mais aussi en l'absence de toute vie. Ils en arrivent ainsi à une véritable opothérapie nerveuse antitétanique.

La moelle et le cerveau d'animaux normaux (homme, cobaye, pigeon, cheval) mélangés à la toxine tétanique, les neutralisent de telle sorte que des souris supportent impunément jusqu'à dix fois la dose mortelle. Si l'on fait, peu avant l'injection de toxine, une injection d'extrait médullaire ou céphalique, on obtient la survie avec des doses mortelles.

Quelle est la portée de ces expériences ? A-t-on là une vérification des idées d'Ehrlich ? Suivant les remarques de Roux, les choses se passent d'une façon bien différente suivant que la toxine pénètre dans le cerveau vivant ou mort. Elle est fixée par le second, mais non par le premier. De fait, Morax, par injection de toxine dans le cerveau, chez l'animal vivant, produit le tétanos à dose minima.

D'autre part, A. Marie[2] montra que le contact direct entre l'extrait nerveux et la toxine est nécessaire pour l'immunisation. Si l'on injecte la toxine en un point, et l'extrait en un autre, l'animal meurt comme le témoin.

Enfin Metschnikoff montra que les centres nerveux d'animaux à peu près réfractaires (tortue, grenouille) ne présentent pas cette propriété.

De ces faits se dégage l'idée qu'il ne s'agit pas là de production d'antitoxine, mais d'une action antitoxique spéciale du système nerveux vis-à-vis de certaines substances. Ce serait une propriété de même ordre que celle reconnue au foie par Schiff, Hegar et Roger, à la capsule surrénale par Abelous, etc.

De fait, on savait bien que la toxine tétanique s'accumulait et se fixait dans le système nerveux ; d'autres poisons nerveux semblent agir de même, et c'est dans le cerveau et la moelle que les toxicologues les cherchent pour les doser.

[1] Wassermann et Takaki, *Berl. klinische Wochenschr.*, 1898.

[2] *Ann. Inst. Pasteur*, 1898.

Dans les recherches qu'ils viennent de publier partiellement, Widal et Nobécourt[1] ont montré que, de même que la toxine tétanique, la strychnine est neutralisée par les extraits de substance nerveuse. Ce pouvoir antitoxique est même le plus souvent supérieur à celui, bien connu, du foie.

Chantemesse[3] est arrivé au même résultat. Il a fait des expériences témoins avec la poudre de lycopode, qui jouit à un beaucoup plus faible degré des mêmes propriétés.

Il semble donc que l'expérience de Wassermann et de Takaki n'a pas la portée qu'on pourrait lui donner[2]. C'est l'extension au système nerveux et pour les toxines, des propriétés d'arrêt connues depuis longtemps, dévolues plus ou moins à tous les organes et particulièrement au foie.

Il y a là, probablement des phénomènes multiples, mais surtout une attraction spéciale de telle cellule pour tel corps : action nullement vitale et que l'on pourrait comparer à l'attraction de telles fibres végétales pour tel colorant, qu'elles extraient de leur solution, ou à celle, si bien étudiée par Wurtz, de la fibrine pour la papaïne, qu'elle fixe.

Cette action antitoxique est, du reste, bonne à signaler et peut-être donnera-t-elle à l'opothérapie nerveuse d'autres applications.

Nous rangerons à la fin de ce chapitre plusieurs essais faits par différents auteurs.

Partant de vues théoriques sur le rôle du *liquide céphalo-rachidien* dans la nutrition des centres nerveux et dans les altérations, Cros (de Lamalou) a injecté ce liquide, notamment dans un cas de tabès.

Le corps pituitaire, dont on entrevoit les relations avec l'acromégalie (maladie de Marie), a été plusieurs fois utilisé dans le traitement de cette affection. On a noté la diminution de la céphalalgie et des paresthésies des mains.

L'extrait de corps ciliaire a été employé par Dor (Soc. d'opht. 1897) et par Darier dans un cas *d'iridocyclite sympathique*.

[1] *Soc. méd. Hôpitaux*, 1898.

[2] Dans ces derniers jours, Thoinot et G. Brouardel ont montré qu'il s'agissait simplement d'une rétention par l'extrait, de la substance toxique (strychnine). Roger et Fouré, d'autre part, confirmant les idées de Thiroloix sur la neutralisation, par la bile, par la thyroïde, etc., du serum et du poison antidiphtérique, ont montré que la neurine neutralisait, de même, la toxine antitétanique.

L'Extrait de muscle a été utilisé dans certaines myopathies primitives.

Physiologiquement, il paraît assez toxique (Bouchard); avec l'extrait aqueux qui contient les substances minérales et organiques ont produit des convulsions (dues à la potasse). L'extrait alcoolique donnede la salivation. Le pouvoir thermogène est assez accentué (Roger, Rouquès). Si on précipite la potasse, l'extrait n'est plus toxique.

L'extrait de muscle fatigué est plus toxique que celui de muscle au repos. Peut-être y a-t-il une relation entre ses poisons et la capsule surrénale.

Parmi les extraits de muscles, l'Extrait de cœur (Cardine) a été utilisé. Hammond lui a trouvé une action sur le pouls. L'élévation de la tension artérielle, l'augmentation du nombre des globules, un effet diurétique, seraient les principaux phénomènes observés. Hammond aurait employé avec succès la Cardine contre la *faiblesse du myocarde*. (Maubrac et Maurange).

Enfin Samuel Hyde a préparé un extrait de cartilages articulaires et de membranes synoviales, qu'il se propose d'essayer dans l'arthrite sèche.

CHAPITRE III

Moelle des os. — Rate. — Ganglions lymphatiques.

Nous réunirons, dans un même chapitre, ces trois ordres de tentatives, car on les utilise dans les mêmes cas, et l'on invoque pour elles un même rôle physio-pathologique.

La preuve du rôle d'un organe est faite d'une façon absolue par l'extirpation de cet organe. Or, ici, la preuve par défaut ne peut être faite, tant sont nombreuses les vicariances d'une part, et d'autre part la dissémination de ces organes. On ne peut donc songer à abolir la fonction.

L'extirpation de la rate, notamment, n'est suivie d'aucun phénomène caractéristique, et l'accord est loin d'être complet sur les résultats de cette opération. C'est ainsi que la numération des globules rouges et blancs a donné des résultats très variables. La théorie de la corrélation digestive entre la rate et le pancréas, soutenue par Schiff et Herzen, est loin d'être généralement admise. Lancereaux a constaté une influence du dératement sur la croissance, mais Dastre n'a pu la vérifier. Enfin, d'après des recherches récentes, le rôle de la rate dans les infections paraît multiple et complexe.

Blumwich et Jacoby montrent que les animaux dératés résistent mieux aux infections diphtérique, pyocyanique, cholérique : ils ne trouvent aucune différence de réaction vis-à-vis des toxines.

Enfin le séjour des microbes dans le sérum d'animaux dératés diminue leur virulence. Courmont et Duffau montrent, d'autre part, que le sérum d'animaux splénectomisés est microbiophile pour le staphylocoque, bactéricide pour le streptocoque.

La *moelle des os* est, de l'avis de tous, un organe d'une importance extrême. Quant à l'hématopoïèse, son rôle est bien connu, depuis surtout les belles recherches de Malassez. Quant à la résistance aux infections, les récentes recherches de Roger et Josué d'une part, de Dominici de l'autre, ont précisé l'importance de cet organe, agissant par prolifération leucocytaire et production d'hématies nucléées. Il semble que, jusqu'à présent, le rôle démontré de la moelle des os soit purement cellulaire et vital : Un organe, précieux surtout par les conditions qu'il offre à la multiplication cellulaire, ne paraît pas, à priori, susceptible d'applications opothérapiques.

La clinique semble, du reste, arriver aux mêmes conclusions. L'opothérapie splénique, médullaire, etc., a été utilisée, d'une part contre les déglobulisations intenses, d'autre part contre les infections.

Expérimentalement, les recherches poursuivies sur l'animal après anémie globulaire intense (poisons du sang, etc.) n'ont pas donné jusqu'à présent de résultat satisfaisant.

Après anémie par saignée, la régénération normale est parfois tellement intense que les injections d'extraits d'organes ont peine à prouver quelque chose.

Quant aux infections, les recherches expérimentales ne paraissent pas avoir donné de résultats bien brillants.

Cliniquement, Goldscherder, de Berlin, a traité, par des extraits de moelle osseux, un cas d'*anémie pernicieuse*. Il n'obtint aucun bénéfice. Chez un malade atteint de *leucémie grave*, le traitement fit diminuer le nombre de leucocytes, le malade s'améliora, mais il succomba peu de temps après.

En d'autres cas, par contre, le même auteur, a inversement réussi à augmenter artificiellement le nombre des leucocytes (jusqu'au quadruple ou sextuple).

Bigger, dans un cas de *leucémie splénique*, paraissant aggravé par le fer et l'arsenic, obtint des résultats satisfaisants : la rate qui

dépassait la ligne médiane de 5 à 6 centimètres, plus douloureuse pendant les premiers jours, devint bientôt moins sensible. Au bout de huit jours, amélioration de l'état général : la peau et les muqueuses se colorent. Au bout de trois semaines, l'enfant pouvait marcher ; la rate diminua progressivement de volume

Baross a rapporté un cas analogue.

Whart cite un cas de *leucocythémie* fort grave : sous l'influence de la moelle osseuse, la proportion de leucocytes, qui était, par rapport au nombre de globules rouges, de 1/12 en septembre, descendit à 1/21 en octobre, à 1/76, après 20 jours ; à 1/167 après 36 jours.

L'amélioration ne fut définitive que lorsqu'on arrêta l'usage de l'arsenic (1/300 au bout de trois mois). La rate redevint normale. Mais, sept mois après, les symptômes reparurent, et, malgré la reprise du traitement, le malade succomba en octobre.

Dans l'*anémie*, plusieurs auteurs ont obtenu de bons résultats.

Dixon Mann a obtenu, chez deux *chloro-anémiques* et chez un petit *hémophile* épuisé par des hémorragies, d'excellents résultats Dans ce dernier cas, après insuccès par le fer, l'arsenic, etc., il donna pendant trois semaines de l'extrait médullaire, le chiffre des hématies s'éleva de 3.800.000 à 4.400.000. Chez un homme, *après de fortes hématémèses*, le nombre de globules s'éleva de 1.070.000 à 3.040.000 en quinze jours. Chez une femme *anémique*, de 3.700.000 à 4.000.000. Chez une autre, de 1.350.000 à 3.680.000 en neuf semaines.

On sait que souvent, le repos seul amène des améliorations de même ordre.

Fraser, chez un homme de 60 ans, atteint d'*anémie grave* datant de plusieurs années, et déjà traité, sans résultat, par le fer et l'arsenic, obtint, par l'extrait médullaire, une amélioration évidente de l'état général: augmentation des erythrocytes (de 840.000 à 4.130.000) et du taux de l'hémoglobine.

Tous les cas ne sont pas également favorables.

Charrin et Chassevant ont publié les essais faits par eux sur deux malades : l'une anémiée, mais tuberculeuse, ne fut pas améliorée ; chez l'autre, anémiée par suite de métrorragies, le chiffre globulaire passa, en deux mois, de 1.720.000 à 4.054.000. Le dosage de l'hémoglobine par la méthode d'Hénocque fut, avant le traitement, de 6 à 7 %, après, de 10-11 %.

Gilbert et Garnier ont soigné plusieurs cas de chlorose par l'opothérapie. Voici leurs résultats numériques :

I. *Moelle osseuse en nature.*

1er Cas : en 18 jours augmentation de..... { 620.000 pour N / 240.000 pour R

2e Cas : en 25 jours augmentation de..... { 217.000 pour N / 500.000 pour R

II. *Extrait de moelle osseuse (Chassevant).*

1er Cas : en 38 jours augmentation de..... { 1054.000 pour N / 795.000 pour R

2e Cas : en 27 jours augmentation de..... { 780.000 pour N / 344.000 pour R

III. *Extrait de moelle osseuse allemande* (Medulladen).

en 33 jours augmentation de..... { 1612.000 pour N / 231.000 pour R

Anémie pernicieuse (moelle osseuse en nature, 25 jours) : en 15 jours, pas de changement.

Beaucoup d'insuccès n'ont, du reste, pas été publiés.

La *rate* a été utilisée principalement dans les cas de paludisme.

Cousin traite une grosse rate paludéenne par de l'extrait splénique. Le malade marche au bout de dix injections. Trente jours après, il gagne 8 kilogr. Les diamètres de la rate ont diminué. Les globules rouges ont augmenté de 3.000.000 à 4.150.000, les globules de 8.000 à 11.000. Le malade quitte l'hôpital en excellent état.

Cousin cite également l'exemple d'un paludéen, atteint au Tonkin de dysenterie et d'un abcès du foie dont il fut opéré. Il a eu, depuis, plusieurs accès de fièvre. Rate grosse. Anémie extrême. Sous l'influence de l'extrait splénique, l'état général devient bon. Augmentation de poids de 13 kilogr. La rate diminue ; les globules rouges augmentent de 3,200,000 à 4,000,000 ; les blancs, de 9,000 à 11,000.

Critzmann a associé l'opothérapie médullaire et splénique. Il a traité, par ingestion de rate et de moelle osseuse de bœuf, des sujets atteints d'infection paludéenne. Dans quatre cas d'impaludisme chronique avec grosse rate, il obtint un relèvement de l'état général : les accès d'impaludisme s'espacèrent.

Signalons un cas de Wood (de Philadelphie), qui employa l'extrait de rate avec succès dans un cas de goître exophtalmique.

L'extrait de ganglions lymphatiques ne paraît pas avoir été beaucoup essayé. Brown-Séquard conseille de l'employer dans la leucocythémie

CHAPITRE IV

Poumons.

L'emploi thérapeutique des extraits pulmonaires est de date récente. Il s'appuie plutôt sur des analogies que sur des expériences physiologiques directes.

Si l'on connaît, en effet, la physiologie pulmonaire, en tant que glande adaptée à l'absorption et à l'excrétion gazeuses, si, plus récemment, on a étendu cette propriété à l'absorption (créosote, menthol, etc.) et à l'excrétion (alcool, ail, acétone) de substances volatiles, par contre, le rôle de corrélation de cet organe et sa sécrétion interne sont fort mal connus. Néanmoins, certains rapports entre les poumons et telle ou telle action à distance tendent à s'établir. P. Marie, notamment, a insisté sur les troubles trophiques des extrémités, survenant à la suite d'altérations pulmonaires (tuberculoses, pleurésies purulentes, etc.), troubles déjà connus, du reste, depuis Hippocrate.

L'opothérapie pulmonaire a été employée, d'une part dans les maladies propres de cet organe, et d'autre part dans les ostéoarthropathies hypertrophiantes pneumiques.

Dans les affections pulmonaires, cette pratique remonte aux plus vieux usages (mou de veau contre la toux, etc). H. Grasset l'a employée contre la tuberculose pulmonaire et dit avoir obtenu des résultats.

Demons et Binaud (de Bordeaux) ont pratiqué des injections de suc pulmonaire chez un individu atteint d'ostéoarthrite consécutive à une pleurésie purulente. La mobilité articulaire se rétablit, en même temps que se tarissait et se cicatrisait la fistule pulmonaire.

Brunet, qui cite cet exemple, a traité de même cinq cas de bronchite chronique ; dans presque tous les cas, l'expectoration diminua. Dans deux cas de tuberculose, les lésions restèrent stationnaires et l'on constata une augmentation de poids. La question est, on le voit, à peine abordée, et devra faire ses preuves.

CHAPITRE V.

Reins.

L'action thérapeutique des extraits de reins, basée sur les expériences de Brown-Séquard et de Meyer, n'a donné de succès qu'à un petit nombre d'auteurs. Ici encore, la question n'est pas encore jugée.

Brown-Séquard (*Soc. biol.*, 1893) a réellement posé le problème expérimental et clinique : il remarque que l'anurie calculeuse, avec intégrité du rein, permet une assez longue survie (7 jours et même 14, 16 jours).On n'observe pas alors les effets de l'intoxication urémique: «la sécrétion interne du rein étant alors conservée, les produits versés dans le sang par cet organe sont la cause de l'absence de phénomènes morbides».

Expérimentalement, le savant physiologiste a fait à des animaux l'ablation totale des reins : l'injection d'extraits retarde les accidents urémiques et provoque une survie notable (1 à 2 jours, lapin, cobaye) dans d'autres expériences (1/4, 1/3 et même une moitié de la survie des témoins).

Ajello, Parascandolo, ont expérimentalement obtenu des résultats favorables.

Meyer surtout (*Arch. physiol.*, 1894) a précisé les expériences de Brown-Séquard. Le sang d'animaux urémiques est beaucoup plus toxique pour les animaux néphrectomisés que pour les témoins, même en l'absence de miction de ceux-ci.

Les injections du suc rénal paraissent influer sur la dyspnée urémique et la supprimer même parfois.

A côté de ces faits et en parallèle avec eux, nous noterons d'autres expériences, qui prouvent également l'existence d'une sécrétion rénale interne, mais qui ne réussissent qu'avec l'organe vivant. Si donc, le rein, par les substances chimiques qu'il peut fabriquer, influence l'économie tout entière et la désintoxique, par contre, il agit, par d'autres facteurs, en tant qu'élément vital, et de ce fait échappe aux méthodes opothérapiques.

C'est ainsi que, par de très belles expériences, Bunge et Schmiedeberg ont montré que la synthèse de l'acide hippurique(glycocolle et acide benzoïque) se fait dans le parenchyme rénal. Le rein extirpé conserve, très longtemps encore, cette propriété. Par contre, un extrait de rein, et même un rein broyé, de façon à ne plus

conserver ses éléments vivants, sont incapables de reproduire cet acte chimique. Cet exemple très typique montre bien qu'à côté des propriétés chimiques d'un extrait d'organe, d'autres propriétés de la sécrétion interne sont intimement liées à la vie et cessent avec elle.

Les propriétés physiologiques de l'extrait rénal sont encore peu étudiées. Lépine a obtenu, par injection intra-veineuse, une augmentation de température, avec de l'oppression, de l'agitation. Les mêmes symptômes étaient reproduits par une contre-pression urétérale aboutissant à une inversion du courant secrétoire.

Cliniquement, les observations sont encore peu nombreuses. La première est due à M. Dieulafoy (*Soc. méd. des Hôp.*, 1893).

Il s'agissait d'un cas désespéré d'urémie avec anurie (dyspnée intense, sueurs d'urée, œdème aigu du poumon, état comateux, anurie, etc.) M. Rénon leur fit des injections d'extrait glycériné de bœuf, d'abord en petit nombre, puis toutes les deux heures. La sécrétion urinaire, complétement interrompue depuis cinq jours, reparut dès le deuxième jour du traitement : le malade sortait de sa torpeur, buvait volontiers. Enfin, après chaque injection, on nota une heureuse modification des symptômes, Malheureusement, le cas était désespéré, et le malade mourut.

Teissier et Frœnkel (*Province médicale*, 1894) firent des injections d'extrait de rein à deux malades : Aucun changement n'apparut dans la quantité des urines émises. Dans un cas, légère augmentation de la pression artérielle (2 à 3 centim. cubes avec le Sphygmo-Manomètre de Potain) ; augmentation d'urée (de 17 à 30 gram.); élévation marquée du chiffre des phosphates; pas de modification du chiffre des chlorures. Enfin et surtout, relèvement du coefficient urotoxique (myosis avec 60 centim. cubes au lieu de 350 centim. cubes). La quantité d'albumine n'est pas modifiée.

Dans un autre cas, augmentation de l'urée (de 20-26 gram.) ; légère augmentation des chlorures. Disparition de l'albumine, réapparition après cessation des injections. Relèvement considérable du coefficient urotoxique.

Dans les deux cas, les malades éprouvent un sentiment d'amélioration générale.

Gilbert a soigné, par l'extrait de rein, des albuminuriques observés depuis très longtemps, à proportion d'albumine fixe. Sous cette influence, l'albumine est tombée très rapidement (3 gr. au lieu de 6); les malades éprouvent un sentiment d'amélioration générale par la continuation de l'extrait.

Picchini (*Gaz. dell. ospid. dell. clin.*, 1896) a expérimenté les

extraits rénaux glycérinés, dans 3 cas de néphrite chronique et dans un cas de néphrite gravidique. Les résultats thérapeutiques ont été nuls Aucune des manifestations de la néphrite (état général, œdèmes, composition des urines) n'a été influencée; l'albuminurie a même augmenté dans le cas de néphrite gravidique.

Chiperowitsch dit avoir amélioré 35 néphritiques.

Concette (Congrès de Moscou, 1897) a expérimenté, chez les enfants, l'opothérapie rénale (1-4 gram. d'extrait par jour). Il observa une diminution graduelle de l'albumine, une augmentation progressive de la diurèse et surtout une amélioration de l'état général.

Bra a expérimenté l'extrait rénal dans l'épilepsie, à cause de l'analogie des symptômes urémiques et épileptiformes.

Bosc et Mairet, qui l'ont egalement essayé, n'ont pas obtenu de resultats. Ils ont même parfois noté une aggravation des phénomènes.

CHAPITRE VI.

Capsules surrénales.

L'opothérapie surrénale, sur laquelle on avait fondé de grandes espérances, paraît n'avoir, jusqu'à présent, donné que de faibles résultats.

Le *rôle physiologique* considérable de la glande est prouvé par la faible survie consécutive à son ablation totale. Ce fait fut constaté par Brown-Séquard, en 1856. L'illustre savant fit, dès 1858, la première application opothérapique, en constatant que la transfusion du sang d'un animal sain à un animal décapsulé, à l'agonie, peut rappeler ce dernier à la vie. Inversement, le sang d'un animal privé de capsules, et sur le point de mourir, est toxique pour un animal récemment opéré.

Après une période de polémiques (Philippeaux, Gratiolet, etc.) puis de confirmation, on abandonna de plus en plus la théorie nerveuse, soutenue par Harley, Canalis, Tizzoni, Alezais et Arnaud, pour se rallier à la théorie de la sécrétion interne (Nothnagel, Stilling, Abelous et Langlois, Oliver et Schœfer, Gourfein, etc.).

Pour en arriver au problème opothérapique, on doit encore faire un pas : il y a sécrétion interne ; mais, une fois la cellule morte, l'extrait est-il encore antitoxique ? Telle est la question actuelle, et elle est loin d'être tranchée.

Les physiologistes ont étudié très soigneusement, d'une part, les produits toxiques accumulés dans le sang par l'animal décapsulé, d'autre part, l'extrait même de la glande.

Le *produit toxique résultant de la suppression de la glande* a été rattaché par Albanèse, F. et S. Marino Zucco, à la névrine.

Marino Zucco et Raffaelo Supino ont signalé l'action curarisante de ce poison. Abelous et Langlois ont même pu répéter, avec lui, la célèbre expérience du curare de Claude Bernard.

Par contre, Gourfein n'arrive pas aux mêmes résultats.

D'autre part, l'*extrait capsulaire* a été étudié par Pellacani, Foa et Pellacani, Alezais et Arnaud, Tizzoni.

Gluzinski a étudié sa toxicité : celle-ci paraît plus considérable que celle de tous les autres organes ; un lapin, qui résiste à 6 ou 12 gr. de divers extraits, est tué par un gramme d'extrait surrénal.

Oliver et Schäfer, en Angleterre, Cybulsky et Sczymonowicz, à Cracovie, ont étudié l'action très nette vaso-constrictive de l'extrait surrénal. De toutes les propriétés physiologiques des extraits d'organes, c'est, peut-être, la plus nette : la pression s'élève rapidement, se maintient élevée pendant un temps fort court (quatre minutes), puis retombe. Chaque injection successive détermine une nouvelle élévation du manomètre. Cette action porte sur le tissu musculaire, en général, et, particulièrement, sur le cœur et les vaisseaux.

Pour Cybulski, l'extrait agirait sur les centres vaso-moteurs bulbo-médullaires. Mais Velich a vu cette action persister après destruction totale de la moelle. Gottlieb pense que l'extrait agit sur les ganglions du cœur et des vaisseaux. On a cherché, vainement, à identifier cette substance avec la pyrocatéchine.

Plusieurs tentatives de dissociation de cet extrait ont été faites. Par l'alcool, Gourfein isole une substance insoluble, inactive ; une substance soluble très toxique. Dubois isole une substance soluble toxique, inutilisable, inaltérée par la chaleur ; une substance insoluble, active, thérapeutique. Ces résultats ne sont pas adoptés par Oliver et Schafer, Cybulski, Czymonowicz, Velich, Gottlieb, Langlois.

Comme on le voit, l'étude de l'extrait capsulaire le montre complexe, très toxique, à rôle vaso-moteur brusque, énergique, passager. De son étude ne paraît se dégager aucune propriété thérapeutique bien nette, sauf peut-être des propriétés vaso-constrictives.

Quelles relations physiologiques unissent, l'un à l'autre, ces deux substances : extrait glandulaire, substance toxique existant chez les animaux à capsules ? Sont-elles identiques ? l'une est-elle

détruite, neutralisée, ou contrebalancée par l'autre? Malheureusement, le problème n'est pas résolu.

Certains auteurs (Gourfein, Dubois) tiennent pour l'identité. (Nous devons remarquer que l'extrait surrénal ne paraît nullement curarisant). Ces auteurs invoquent un arrêt et un emmagasinement du poison par la glande, et par là même expliquent que le poison se retrouve dans l'extrait glandulaire.

D'autres auteurs admettent une destruction du poison par la glande; d'autres, une neutralisation physiologique.

Si la première opinion est exacte, on doit, avant tout, chercher à dissocier, dans l'extrait total, d'une part le poison, et de l'autre le contrepoison. C'est à quoi tendent les recherches de Gourfein, de Dubois, déjà signalées.

Si la deuxième opinion est exacte (neutralisation physiologique), on doit se demander si cette action est une action vitale, annihilée après la mort cellulaire de la glande, ou bien si c'est une action chimique, transmissible à l'extrait.

Dans ce dernier cas seulement, l'opothérapie surrénale serait logique.

Telle est, d'après nous, la façon dont se pose actuellement le problème. Il est bien loin d'être résolu.

Nous devons donc, pour le moment, chercher ailleurs des arguments, et voir les résultats pratiques de l'opothérapie capsulaire, expérimentale et clinique.

Expérimentalement, nous avons vu que Brown-Séquard obtenait une survie des animaux décapsulés par transfusion. Peut-être est-ce de l'opothérapie, peut-être est-ce tout autre chose. Car la question est complexe.

D'autre part, la *greffe* de capsules, expérimentée par Abelous et Langlois, semble avoir donné, chez les grenouilles, des survies de 5 à 6 jours. Les greffes ne prenant jamais, cette méthode équivaut à une injection prolongée d'extrait.

Les injections d'extrait aqueux de capsules surrénales ont donné à Abelous et Langlois, chez la grenouille, de très minimes survies; chez le cobaye, une survie de quelques heures, égale au double de la survie des témoins acapsulés : les secousses convulsives ont été supprimées.

Brown-Séquard a obtenu une survie un peu plus longue (3-7 heures) et a, également, noté la suppression des convulsions.

En résumé, l'opothérapie expérimentale n'a donné que de bien faibles résultats.

Cliniquement, le problème est moins net encore. On n'a guère appliqué ce traitement qu'à la maladie d'Addison. Or, si la majorité des cas présente une altération capsulaire, d'autres en sont dépourvus. ; beaucoup d'altérations capsulaires ne présentent pas cette symptomatologie. Enfin, on ne peut reproduire expérimentalement qu'un symptôme, l'asthénie ; la pigmentation manque toujours. Peut-être est-elle d'origine nerveuse.

De plus, et d'après ce que nous avons pu voir des propriétés de l'extrait, on voit de quelle manière grossière et brutale on agit par l'administration de l'extrait surrénal total (poison et contre-poison, etc.).

Notons enfin que, parfois, la maladie d'Addison s'améliore, d'elle-même, par le repos ; nous avons vu, cette année, une Addisonnienne typique s'améliorer, blanchir, engraisser, redevenir active, en l'absence de tout traitement, et par le repos seul.

Par contre, la plupart de ces malades sont tuberculeux, et présentent des phénomènes pulmonaires, parfois très intenses. La pigmentation est souvent due à la cachexie tuberculeuse. L'observation en est d'autant contrariée.

Ces multiples raisons enlèvent une grande partie de leur valeur à des observations qui, pour entraîner la conviction, devraient être plus nombreuses, et plus complètes comme résultat.

Nous pouvons diviser en quatre catégories les observations publiées :

1° *Cas où le traitement a paru nocif* : Foa, Pellacani, Zucco, Pitres.

2° *Cas où le traitement n'a donné aucun résultat* : Abelous, Langlois et Charrin (tuberculeux très avancé), Chauffard, Langlois, Granger-Stewart, Darier, Murrel, Marie, Galliard.

3° *Cas où l'un des symptômes seul s'est atténué* : Langlois, diminution de l'asthénie (un cas) ;

Maragliano : diminution de l'asthénie dès la dixième injection ; Faisans : disparition de la mélanodermie, persistance des autres symptômes ; Marie : diminution de l'asthénie ;

Dieulafoy : diminution de l'asthénie plusieurs fois répétée, sous l'influence du traitement capsulaire et du repos : réapparition lors de la cessation du traitement et lors de la reprise du travail ;

Osler : grande amélioration ; diminution de la fatigue ;

Dupaigne : résistance plus considérable à la fatigue mesurée à l'ergographe. Mort subite peu après.

Hayem : disparition de l'asthénie ; persistance de la pigmentation ; cette amélioration dura six mois, puis le malade mourut ;

Widal : disparition passagère de l'asthénie ; mais, après quelque temps, rechute non influencée par le traitement, et mort par syncope.

4° *Cas de guérison* : Béclère : ingestion de capsules crues et hachées de mouton, du 18 octobre au 15 novembre. Injection sous-cutanée d'extrait glycériné du 16 novembre au 4 mars.

Guérison : disparition de la pigmentation ; la force dynamométrique remonte de 15 à 100 kilogr.

La guérison se maintient encore actuellement depuis trois ans.

Notons diverses particularités de ce cas unique : le traitement n'a agi qu'après deux mois, alors que, dans les autres cas améliorés, l'amélioration survenait très rapidement. L'amélioration s'est maintenue, et même accentuée depuis la cessation du traitement (plus de deux ans).

Peut-être est-il bon de rappeler que certains cas paraissent s'améliorer spontanément (cas personnel), ou sous l'influence d'un autre traitement (arsenic, Bouchard).

En résumé, sauf le cas de Béclère, encore unique, on n'a jamais obtenu que des améliorations passagères. Le plus souvent même, on n'a rien obtenu du tout.

L'influence nocive signalée par certains auteurs doit nous rendre prudents. Pourtant, dans la majorité des cas, on ne note aucun phénomène d'intolérance.

On a cherché, dans d'autres affections, à utiliser l'extrait surrénal.

Huchard l'a proposé contre la neurasthénie.

D'autres tentatives (hystérie, diabète, goître exophtalmique) ont été faites également.

Nous avons essayé ce traitement, sans résultat, dans un cas d'asystolie. Le relèvement de la pression est probablement beaucoup trop passager.

Enfin on a employé l'extrait capsulaire contre les hémorrhagies, W. Bates et Dor l'ont utilisé en ophtalmologie comme astringent et hémostatique.

CHAPITRE VII

Pancréas

A la suite des mémorables expériences de V. Mehring et Minkowski, confirmées en France par Lépine, Gley, Hédon, Thiroloix etc., la réalité d'une sécrétion pancréatique interne fut démontrée, mal définie, du reste, quant à son mécanisme et son mode d'action. Il est établi qu'après extirpation complète du pancréas, on obtient régulièrement de la glycosurie. Il suffit d'une parcelle de glande épargnée, ou d'une greffe sous-cutanée pour empêcher le phénomène. Le pancréas, en dehors de toute action nerveuse, agit donc, directement sur le foie pour les uns, sur la nutrition générale pour les autres ; il active la destruction (glycolyse) ou empêche la formation de sucre.

Sur le *foie*, cette action pourrait s'exercer par un acte nerveux réflexe à point de départ pancréatique. Ce processus, un peu banal, de glycosurie, par irritation réflexe, n'a rien de spécial au pancréas; il n'explique que de très faibles glycosuries transitoires.

La glycosurie peut tenir à une excitation directe, par la sécrétion pancréatique, des centres bulbo-médullaires (Chauveau et Kauffmann). Mais le fait que cette glycosurie se produit après énervation du foie, semble témoigner d'une *action directe sur le foie de la sécrétion pancréatique* (Chauveau et Kauffmann).

Sur la nutrition générale, le pancréas paraît également agir par un ferment (f. glycolytique de Lépine).

La question en est là : le processus est, peut-être, multiple.

Cette action incontestée de la sécrétion pancréatique interne est-elle une action vitale ; ou bien est-elle une action chimique transmissible à l'extrait et susceptible d'applications opothératiques ?

Expérimentalement, on a essayé, maintes fois, des injections pancréatiques sur les chiens dépancréatés.

Nous citerons les expériences de Caparelli, de Gley et Thiroloix, de Montuori, de Hugounecq et Doyon.

Caparelli (Académ. de Gênes, 92) pratique, dans la cavité abdominale d'un chien dépancréatisé, diabétique, une injection de fragments, très petits, provenant d'un pancréas de chien encore chaud.

L'auteur recommande de faire l'injection immédiatement. En opérant ainsi, Caparelli a vu, dans un cas, le sucre des urines tomber, dès la quatrième heure, de 20 à 5 0/0.

L'effet de l'injection persiste un jour ou deux.

Thiroloix, par lavement, eut bien une diminution transitoire du sucre, mais elle ne se maintint pas. Par ingestion, il eut une exagération de la glycosurie.

Gley et Thiroloix (*Arch. phys.* 92) n'ont jamais obtenu par injection que des résultats négatifs : l'organe était trituré, filtré, et ne constituait pas, comme dans le cas de Caparelli, une véritable greffe transitoire sous-cutanée vivante.

Montuori (*Rif. Méd.* 1895) a fait des expériences intéressantes, mais qui mériteraient confirmation. Sur un chien dépancréaté, l'injection d'extrait, dans une veine mésentérique, fait diminuer la glycosurie. Sur un chien, chez lequel la ligature des veines du pancréas a déterminé de la glycosurie (Gley), l'injection, dans le réseau porte, d'extrait de pancréas fait tomber aussi le chiffre du sucre.

Hugounecq et Doyon (*Arch. physiol.*) ont préparé, par digestion pepsique et méthode de Baumann, une série d'extraits partiels : le produit correspondant à la thyroïodine n'a aucune action. Les substances dissoutes par la pepsine, contenues dans l'extrait alcoolique, se sont montrées légèrement actives. Le reste n'a présenté aucune action. En résumé, résultat négatif.

Ces expériences sont en partie contradictoires. Peut-être, l'action interne du pancréas est-elle une action liée à la vie cellulaire ?

Nous pensons qu'une expérience pourrait élucider la question : On devrait recueillir le sang veineux d'un chien à la sortie du pancréas normal. L'injection de ce sang défibriné à un autre chien dépancréaté pourrait faire fléchir son chiffre de sucre. Si l'extrait n'agit pas, et si, d'autre part, le sang agit, on serait en droit de penser, ou bien à une action vitale propre des cellules pancréatiques, ou bien à une transformation, encore impossible à réaliser artificiellement, des proferments de l'extrait en ferments définitifs de la sécrétion interne.

Cliniquement, l'extrait du pancréas a été essayé par différents auteurs, dans le diabète. Comby (Soc. méd. hop. 1892) a essayé les injections d'extraits glycérinés, sur un diabétique maigre de 25 ans, à 800 gram. de sucre sans obtenir aucun résultat.

Mackenzie (*Brit. Med. Journ.*, 1893) a essayé l'opothérapie pancréatique sur deux diabétiques. L'état général a paru s'améliorer : la quantité de sucre n'a pas varié.

Neville Wood (*Brit. Med. Journ.*, 1893) cite une observation de Moore : il s'agissait d'un jeune diabétique héréditaire. L'extrait pancréatique améliora l'état général : le poids augmenta. Le sucre diminua légèrement.

Le même auteur cite une autre observation de Cavazzi : celle d'une femme de 24 ans, dont l'état général s'améliora. La malade mourut, du reste, de coma diabétique, et l'on ne trouva pas de lésion pancréatique à l'autopsie.

Remond (de Metz) et Rispal (*Soc. Biol.*. 1893) citent l'exemple d'un diabétique maigre, de 21 ans, chez lequel la quantité et la densité des urines diminuent seulement.

Battistini (*Therapeutische Monatshefte*, 1893) cite deux cas de diabète traités ; l'état général devint meilleur ; il y eut une diminution de la glycosurie. Pourtant le poids de l'un continua à diminuer, celui de l'autre resta stationnaire ; fait assez bizarre à noter, malgré la diminution considérable du sucre (de 52-72 à 3-5 gr.), le poids spécifique de l'urine n'a pas varié.

Hale White (*Brit Med. Journ.*, 1893) cite l'observation très complète de deux diabétiques ; on voit que, chez l'un, la quantité de sucre, qui était auparavant de 7,400 grains, tombe progressivement à 6,100, 5,400, 3,600 le cinquième jour ; puis elle oscille entre 3,400 et 6,600, malgré la continuation du traitement. A noter un érythème à la suite des premières injections. Chez l'autre malade, la quantité de sucre était de 5,350 grains avant les injections : elle oscille, après ingestion du pancréas, entre 4,800 et 9,000 ; après injection d'extrait, entre 5,100 et 6,300.

Goldscheider (*Soc. Med. Int. Berlin*, 1894), Leyden (*Id.*) publient des cas sans résultat. De même de Knousky, Noville, Linen.

Hasenfeld et Ketti ont injecté à un diabétique, en 24 lavements, 5,000 gr. de pancréas frais, haché, sans résultat thérapeutique.

Watson Williams a injecté à un enfant glycosurique de 15 ans de l'extrait glycériné. Puis il essaya d'une greffe de pancréas de mouton. Le tout sans résultat. A l'autopsie, on trouva une sclérose atrophique complète de la glande.

Lisser a constaté, chez deux diabétiques, une plus grande amélioration par voie rectale que par voie gastrique. Ausset, Combes, ont obtenu quelques améliorations.

Vanni et Burgagli (*Il Margagni*, 1895) citent deux cas de diabète traités par les extraits pancréatiques. Dans un cas, pendant la première semaine, ils ont noté une augmentation de l'urine, une diminution du sucre. Pendant la deuxième semaine, une diminution inverse de l'urine, une augmentation du sucre. Légère augmentation de poids.

Dans un deuxième cas, pendant la première semaine, il y eut une légère diminution de la quantité d'urine, une augmentation du sucre total ; pendant les huit jours suivants, une augmentation notable du sucre. Suivant ces auteurs, la glande fraîche agit mieux que l'extrait glycériné, car le traitement par ingestion a amené une diminution notable de la quantité d'urine et de sucre, avec augmentation de poids de 6 kilogr.

De Cérenville (*Rev. méd. Suisse Romande*, 1895) a traité cinq cas de diabète, tantôt par ingestion de glande de mouton hachée (jusqu'à 30 gram.), tantôt en extrait sous-cutané (jusqu'à 2 gram.). Dans un seul cas, la diminution de la glycosurie a coïncidé chaque fois avec le traitement pancréatique. Dans tous les autres, le résultat a été négatif.

Nous avons, dans deux cas, administré de l'extrait aqueux de pancréas desséché, à des diabétiques :

L'une, qui avait un chiffre de sucre fixe entre 102 et 109, reçut du 20 au 26 février de l'extrait de pancréas. Le taux du sucre

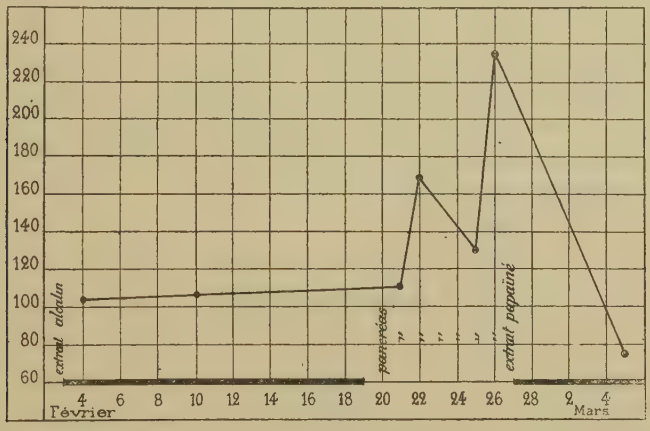


Fig. 1. — Diabétique traité par les extraits alcalins de foie jusqu'au 19, puis par les extraits de pancréas (hausse considérable). L'extrait papaïné de foie fait de nouveau baisser la glycosurie.

Abscisses indiquant les quantités totales de sucre par 24 heures ; traits noirs en bas du cadre indiquant les époques d'administration de l'extrait de foie.

monta aussitôt le 21 à 113, le 22 à 169, le 25 à 126, le 26 à 239 (chiffre le plus haut qui ait été atteint. On remplace l'extrait pancréatique par l'extrait papaïné de foie. Le sucre tomba le 4 mars à 78 gram. (voir la courbe).

L'autre, qui, sous l'influence des extraits hépatiques, avait une

baisse graduelle de son sucre et qui n'avait plus, le 18 février, que 145 gram., prit du pancréas du 20 au 26. Son sucre monta, le 23, à 289, le 25 à 235 et le 26 à 423.

En résumé, l'opothérapie pancréatique n'a donné dans le diabète que fort peu de résultats expérimentaux et cliniques. La propriété de la glande, quant à la glycémie, ne paraît pas transmissible aux extraits.

Il en est tout autrement de la propriété digestive. Les extraits pancréatiques réalisent des digestions artificielles parfaites, à condition que l'animal abattu ne soit pas à jeun, et qu'on ait soin de transformer artificiellement le proferment en trypsine. Peut-être ne savons-nous pas, pour la sécrétion interne, opérer une transformation analogue.

Intestin.

L'opothérapie intestinale ne paraît pas avoir été utilisée.

M. Chony nous a préparé des extraits intestinaux donnant un rendement de, les uns a chaud, les autres dans le vide à la température normale.

Ils ont paru déterminer une légère diarrhée. Nous les avons employés avec succès chez des constipés d'une part, d'autre part dans des cas d'entérites (entérite tuberculeuse, mucomembraneuse, dysentériforme, etc.)

CHAPITRE VIII.

Foie.

Le foie paraît être, physiologiquement, un des organes les plus actifs de l'économie. Ses fonctions sont multiples, et l'on en découvre, chaque jour, de nouvelles. Cet organe est, de plus, le premier type connu de sécrétion interne, et Claude Bernard avait déjà baptisé de ce nom sa fonction glycogénique. Il semble donc, *a priori*, que l'opothérapie hépatique soit appelée à un grand avenir.

L'extrait de foie a pu être étudié de diverses manières :

Expérimentalement, *in vitro* d'une part, et d'autre part, *in vivo*.

Cliniquement, dans une série de cas où l'une ou l'autre des fonctions hépatiques est touchée.

a. *Fonction biliaire.*

Expérimentalement, l'influence des extraits hépatiques sur la *fonction biliaire* a pu être étudiée en dehors de l'organisme (Anthen-Kallmeyer, Klein, Hoffmann) :

In vitro, si l'on mélange, avec du sang, un fragment de foie broyé et transformé en une bouillie, dans laquelle le microscope ne révèle aucun élément cellulaire, on voit se produire, aux dépens de l'hémoglobine et du sérum, non seulement des pigments, mais aussi des sels biliaires. Ces phénomènes n'ont lieu qu'en présence d'hydrates de carbone (glycogène et glycose). L'hémoglobine donne alors un pigment difficilement soluble dans l'alcool, insoluble dans l'eau, soluble dans le chloroforme et la lessive de soude. C'est le « pigment hépatique », qui diffère du pigment biliaire en ce qu'il ne donne pas la réaction de Gmelin.

In vivo, l'injection d'extraits hépatiques à des animaux (lapins, chiens) nous a paru accélérer légèrement la sécrétion biliaire.

De même, les lavements de foie nous ont paru accélérer la sécrétion biliaire chez une femme opérée (cholécystostomie) et conservant une fistule biliaire cutanée.

Mais cette action est relativement faible. Elle paraît due, en grande partie, aux éléments de la sécrétion biliaire déjà contenus dans l'extrait, comme nous nous en sommes assurés (réaction de Petenkoffer). On sait, en effet, que la bile est un bon cholagoque ; on sait aussi que les sels biliaires jouissent des mêmes propriétés. L'action du foie sur la sécrétion biliaire se fait donc surtout par l'intermédiaire de ces corps. L'organe lui-même se charge de dissocier les propriétés physiologiques de son extrait. Si donc nous désirons employer, relativement aux fonctions biliaires, l'opothérapie hépatique, nous avons tout intérêt à utiliser cette dissociation naturelle et à nous servir de la bile elle-même. L'injection de bile est, il est vrai, toxique et nécrosante. Mais on peut fort bien en utiliser l'ingestion.

C'est, du reste, un remède que l'on trouve en honneur dans les vieilles pharmacopées, et dont l'usage se perpétue dans certaines campagnes : on prend du fiel de bœuf contre la jaunisse. C'est, en somme, de l'opothérapie hépatique, et nous en avons maintenant l'explication.

b. *Fonction uréo-poiétique.*

Depuis déjà longtemps, les rapports directs de l'urée et du foie sont connus, en physiologie et en clinique. Fourcroy et Vauquelin (1803), Meutsner, Gœthgens et Heinsius, Charcot, Brouardel, Leconte, Mussheson, ont établi cette relation et rapporté des faits cliniques qui semblent la confirmer.

Expérimentalement, on a pu réaliser :

In vitro cette action du foie qui se transmet aux extraits hépatiques. C'est ainsi que Charles Richet a constaté l'augmentation d'urée dans le foie après la mort. Avec Chassevant, il a pu réaliser, in vitro, au moyen d'extraits hépatiques filtrés, cette production d'urée. Déjà, Stolnikow avait obtenu une grande quantité d'urée en électrisant un mélange de sang et de foie.

In vivo, la question est, depuis longtemps résolue, quant au fait même de la production d'urée par le foie. C'est ainsi que Cyon a trouvé plus d'urée dans le sang sushépatique que dans le sang porte (0 gr. 14 au lieu de 0 gr.08).

La question plus complexe, qui n'est pas résolue, est celle de l'origine de l'urée. Se forme-t-elle aux dépens des sels ammoniacaux? Knierin, Salkowski, Schmiedeberg et Waltir constatent une augmentation d'urée après ingestion de sels ammoniacaux. Schrœder voit que l'injection artificielle des sels ammoniacaux dans les différents viscères ne produit d'urée qu'à travers le foie.

Le foie forme-t-il, au contraire, de l'urée par décomposition de corps plus complexes (albuminoïdes, acide urique, xanthine-hypoxanthine, etc.) ? Les expériences in vitro de Richet et Chassevant sembleraient le prouver.

Cliniquement, l'injection ou l'ingestion d'extraits hépatiques augmente-t-elle la proportion d'urée excrétée?

Nous avons observé des cas très nets qui prouvent cette augmentation. C'est ainsi que, dans un de nos cas, l'urée qui oscillait de 22 à 28 grammes par jour passe, avec la même quantité d'urine (2 litres 100), à 32, puis à 38 grammes par 24 heures.

Dans d'autres cas, nous avons relevé, en dix jours, une progression d'urée allant de 15 gram. à 20, puis 29 et enfin 36 gr.

Dans un troisième cas, la quantité d'urée monte de 35 à 47 gram.

Mairet et Vires (*Arch. phys.*, 1897) ont, également étudié, chez six sujets sains, l'action de l'extrait glycériné de foie, à des doses variant entre 60 et 120 gram. Ils ont noté tantôt une augmentation, tantôt une diminution d'urine. L'action diurétique n'est donc pas

constante. Mais l'*urée est augmentée dans tous les cas*. Cette action est temporaire et ne dure que pendant la période du traitement.

Nous sommes moins absolus. Car, à côté des augmentations d'urée que nous avons signalées, nous avons eu plusieurs cas dans lesquels le chiffre d'urée est resté stationnaire. De même chez nos animaux.

Malgré ces réserves, l'action uropoiétique des extraits de foie et l'augmentation d'urée pendant le traitement opothérapique nous paraissent hors de conteste.

Pour l'acide urique, la question est beaucoup moins certaine. Mais les recherches de Minkowski, sur les oiseaux, montrent le rôle du foie dans la formation d'acide urique. Les analyses de Cloetta, Stokvis, Meissner montrent, dans le foie, une beaucoup plus grande quantité d'acide urique que dans le sang, les poumons ou les muscles.

Nous avons, de même, noté une élimination un peu plus considérable d'acide urique, sous l'influence de l'opothérapie hépatique: le taux d'acide urique, qui était de 225 milligr. par litre, monte à 310, puis 324 milligr. Nous verrons, d'autre part, que l'opothérapie hépatique nous a donné, dans la goutte, quelques résultats.

Action coagulante et anticoagulante du foie

Elle peut être également étudiée, d'une part *in vitro*, d'autre part *in vivo*.

Ces deux méthodes ne donnent, du reste, pas les mêmes résultats.

1° *L'action anticoagulante* a presque uniquement attiré l'attention des physiologistes.

Sous l'influence des travaux de Fano, Contejean, Gley, on localisa, dans le foie, la production d'une substance anticoagulante provoquée par l'injection de peptone.

Delezenne a pu obtenir un liquide anticoagulant par circulation artificielle de sang peptoné dans le foie. Enfin, directement, *in vitro*, Dastre a mentionné l'incoagulabilité du sang mélangé avec des extraits papaïniques chauffés de foie. Peut-être y aurait-il quelques réserves à faire sur cette dernière expérience, que nous n'avons pu reproduire qu'imparfaitement[1].

[1] Plus récemment encore, Dastre paraît faire jouer un rôle considérable, dans ce phénomène, aux combinaisons organiques du fer dans le foie.

2° *L'action coagulante* a, d'autre part, attiré notre attention dès nos premières injections intra-veineuses d'extraits hépatiques. Non seulement l'extrait de foie d'un animal d'une autre espèce détermine presque sûrement la mort immédiate par coagulation vasculaire, mais encore l'extrait hépatique du même animal provoque cet accident, et cela dans des proportions moindres, mais encore extrêmement fréquentes.

In vitro, nous avons constaté que, si l'on reçoit dans un peu d'extrait hépatique du sang à la sortie d'une artère, il coagule instantanément et beaucoup plus vite qu'en l'absence d'extrait. Nous avons cherché, sur un chien, par ingestion ou par injection d'extraits hépatiques, à accélérer le temps de coagulation du sang. Les résultats auxquels nous sommes arrivés jusqu'ici ne sont pas encore de nature à entraîner la conviction.

Dès nos premières expériences, nous avons rapproché ce fait du fait bien connu des hémorrhagies multiples, graves, récidivantes, liées à un état pathologique du foie (épistaxis, stomatorrhagie, purpura, etc.). Nous avons traité avec succès, par l'opothérapie, plusieurs de ces cas.

Cette action coagulatrice de l'extrait hépatique, qui ne lui est pas absolument propre, comme nous nous en sommes assurés (extrait rénal, et hémorragies des néphrites etc.), a été également étudiée par Mairet et Vires. Ces auteurs ont étudié l'influence de la chaleur sur ces propriétés et sur la toxicité générale de l'extrait. Après action de la chaleur (52°), l'extrait tue encore par coagulation; à 60°, on commence à précipiter les albuminoïdes, et le pouoivr coagulateur de l'extrait diminue. A 100°, il n'existe plus.

C'est en utilisant cette propriété que Dastre, agissant sur l'extrait papaïné, a cru pouvoir dissocier les pouvoirs coagulants et anticoagulants des extraits. La chaleur supprime bien le pouvoir coagulant, mais nous n'avons pas vu apparaître à ce moment le pouvoir anticoagulant.

Tout récemment, Delezenne a proposé une très ingénieuse et très intéressante théorie de l'action du foie sur la coagulation. D'après lui, les leucocytes qui constamment se détruisent, mettent en liberté le ferment coagulant. Si le sang reste incoagulé, c'est que le foie détruit ou fixe ce ferment. Delezenne a montré, en effet, qu'une solution de peptone dans le foie ne donne pas de liquide anticoagulant, et qu'il faut en circulation dans le foie du sang avec de la peptone. Cette théorie, au point de vue clinique, rend difficilement compte de l'action des maladies du foie sur les

hémorragies. De plus, après extirpation du foie, on devrait obtenir un sang beaucoup plus coagulable, ce qui n'est pas.

Qu'il s'agisse d'une production double par le foie de substances inverses coagulantes et anticoagulantes comme nous le pensons, ou d'une destruction par le foie du ferment coagulant (Delezenne), cette action du foie et de ses extraits paraît établie, et nous verrons bientôt les tentatives d'utilisation auxquelles elle a donné lieu contre certaines hémorragies.

Action glycénique du foie.

Cette action, bien connue depuis les magnifiques travaux de Claude Bernard, est-elle une action liée à la vie même de la cellule hépatique ? ou bien une action diastasique ou autre, transmissible à l'extrait ? En d'autres termes, pouvons-nous en tirer un résultat opothérapique ?

Jusqu'à présent, toutes les tentatives faites par Claude Bernard et par maints expérimentateurs, pour obtenir *in vitro* la transformation du sucre en glycogène, par l'intermédiaire du foie, ont échoué.

In vivo, par contre, le problème paraît résolu, malgré les critiques très sérieuses de Pavy et de Seegen. C'est ainsi que le jeûne suffit à un animal pour transformer le glycogène en sucre.

Une fois le glycogène disparu du foie, il suffit d'une injection de glucose pour le faire réapparaître.

La *transformation du glycogène par le sucre* paraît se faire spontanément après la mort. Pourtant il arrive que, sur les cadavres déjà avancés, on trouve, dans le foie, beaucoup de glycogène. Paul Bert a cité l'exemple d'un chien mort de péritonite et chez lequel le glycogène persista intact jusqu'à une période très avancée de putréfaction.

La *transformation du sucre en glycogène* est moins aisée à reproduire. On connaît pourtant certains facteurs qui aident à cette transformation : c'est ainsi que la glycérine, le bicarbonate de soude, l'antipyrine, influent sur l'accumulation de glycogène par la cellule hépatique. Nous pensons que c'est en partie par ce mécanisme qu'agit l'extrait hépatique lui-même, et nous citerons très brièvement nos multiples expériences sur ce point. Elles éclairent, croyons-nous, l'action de l'opothérapie hépatique dans le diabète, action certaine que nous établirons plus loin.

La plupart de nos expériences ont été faites au moyen de la technique suivante, très commode, et d'une approximation suffisante à la condition de multiplier les expériences.

Si l'on injecte, dans les veines d'un lapin, une certaine dose de glycose, l'animal élimine par l'urine une autre dose dont le rapport avec la première est généralement fixe.

Ce rapport croît légèrement suivant la dose : c'est ainsi qu'au-dessous de 2 gram. de glucose injectés par kilog. le rapport est inférieur à 30 %. Le plus souvent, nous avons employé des doses plus considérables, car les chiffres de dosage sont parfois sujets à caution avec de petites quantités.

Au-dessus de 2 gram. et jusqu'à 11 gram. par kilog., le rapport est sensiblement constant (40-45 %). Au dessus de 11. gram., l'élimination dure plusieurs jours, et le phénomène est beaucoup moins commode à étudier. Généralement une dose de 5 gram. par kilog. ne donne de glycosurie que pendant 24 heures : le rapport est constant. Pour les lapins usuels de 2 kilog., l'injection de 10 gram. facilite les calculs de ce rapport. Telle est la dose que nous avons généralement adoptée. On peut compter sur une élimination de 40 %, comme il résulte de dix-sept expériences témoins.

Si nous injectons de l'*extrait hépatique*, ou si nous le faisons ingérer quelque temps avant l'injection de glycose, nous obtenons des chiffres beaucoup moins considérables. Notons, du reste, que, l'élimination commençant d'une façon immédiate, nous ne pouvons espérer descendre au-dessous d'un certain rapport :

Avec une injection intra-veineuse de foie, précédant l'injection d'une solution de glucose, nous obtenons les rapports d'élimination suivants :

17/100, 36/100, 16/100, 22/100, 6/100, 24/100, 9.2/100, 10/100, 36/100

Ces rapports, on le voit, sont sensiblement inférieurs au chiffre moyen de 40 p. 100 (élimination normale).

Par ingestion, nous obtenons, entre autres, les chiffres suivants :

20/100, 39/100, 21/100, 57/100, 32/100, 29/100, 11.8/100, 45/100, 22/100, 32/100, 20.7/100, 32.8/100, 25.2/100, 27.6/100, 34.5/100, 23/100, 22/100, 30/100, 12/100, 6/100, 30.7/100, 30.9/100, etc.

Nous citons, parmi ces chiffres, des expériences très différentes faites les unes avec du foie cru, les autres avec du foie cuit ; les unes avec du foie frais, les autres avec du foie desséché ; les unes avec l'extrait total, les autres avec les divers produits de décomposition. *On voit que, d'une façon générale, le rapport global du sucre excrété au sucre injecté est bien inférieur, après absorption de foie, à celui que nous avons obtenu dans l'élimination normale.*

De plus, l'ingestion paraît inférieure, comme mode d'action, à l'injection intra-veineuse. Cela se comprend sans peine. Car on ne sait pas la dose absorbée, surtout chez des herbivores, et souvent le moment de l'injection sucrée a été beaucoup trop précoce.

Si l'on envisage le problème autrement, en rangeant les chiffres par catégorie d'extraits, on voit que le foie desséché dans le vide nous a donné par ingestion (car il n'est pas totalement soluble) les chiffres suivants : 32/100, 20.7/100, 22/100, 32/100.

Le foie desséché au bain-marie (50-60°) nous a donné les chiffres suivants : 32/100, 29/100.

Le foie desséché dans le vide, puis chauffé à 80°, nous a donné (résultat encore unique) : 11.8/100 (?).

L'extrait de papaïne chauffé 5 minutes à l'ébullition nous a donné 39 pour 100.

L'extrait pepsique nous a donné de bons résultats : 30/100, 12/100.

Pour nous assurer de ce qui, dans cet extrait, revenait à la présence des peptones, nous avons fait, comparativement, des injections de peptone de Witt (5 grammes). Nous avons obtenu les rapports : 48/100, 41/100.

L'*extrait salé* (solution à 10 p. 100 de NaCl), contenant les *globulines*, nous a donné les résultats suivants : 20/100, 39/100.

L'*extrait alcalin* (solution à 5 p. 100 de carbonate de soude), contenant les *nucléo-albumines*, nous a donné les rapports : 27.6/100, 34.5/100.

L'*extrait alcoolique*, desséché et ayant subi l'action de la chaleur, nous a donné le rapport : 37/100.

L'*hépatéine*, isolée par la *méthode de Baumann*, nous a donné, par injection intra-veineuse (dans une solution de carbonate de soude) les chiffres de : 16.3/100, 35/100, 31/100.

Le témoin ayant reçu la même quantité de carbonate de soude, avait un rapport de 28 p. 100.

Les *huiles isolées* au cours de la méthode de Baumann, ayant une odeur rappelant vaguement l'huile de foie de morue, nous ont donné les rapports : 23/100 et 22/100.

Enfin, une seule expérience a été faite, jusqu'à présent, avec un mélange d'extraits hépatique et pancréatique. Il nous a donné le rapport, vraiment remarquable, de 6/100. D'autres expériences sont nécessaires pour conclure.

Si nous comparons aux extraits de foie d'autres extraits d'organes, nous voyons que l'extrait de pancréas seul nous a donné les rapports 51/100 et 33/100.

L'extrait de rein nous a donné le rapport 48/100.

L'extrait de muscle d'embryon : 34/100

L'extrait de muscle d'adulte : 31/100 et 40/100.

En tenant compte des conditions très complexes de l'expérience, ces chiffres présentent un accord remarquable, et nous croyons être en droit de conclure à *une action spéciale de l'extrait de foie sur la destruction ou la fixation du sucre.*

Chez l'homme, nous avons étudié le même phénomène en provoquant chez un même malade, à un assez grand intervalle, la glycosurie alimentaire, avec ou sans ingestion antérieure de foie.

Nous avons obtenu les chiffres suivants (absorption de 200 gr. de sirop de sucre à 5 h. du matin : urines recueillies d'heure en heure) :

Témoin.

	1re h.	2e h.	3e h.	4e h.	5e h.	6e h.	7e h.	Total
A. Quantité d'urine.	50	250	32	35	35	22	32	1.864
B. Sucre par litre...	4.88	4.15	9.03	7.81	4.88	4.15	0	
C. Sucre total.....	0.24	0.85	0.29	0.23	0.14	0.83	0	

Même malade ayant reçu, 2 h. avant l'ingestion de sucre, un lavement de foie.

	1re h.	2e h.	3e h.	4e h.	5e h.	6e h.	Total
A.....	32	115	104	50	39	22	1.033
B.....	2.71	3.66	4.88	1.34	Traces	0	
C.....	0.07	0.39	0.49	0.06	Traces	0	

Autre témoin (2 décembre) :

	1re h.	2e h.	3e h.	4e h.	5e h.	6e h.	7e h.	Total
A.....	32	50	37	19	15	22	11	1.603
B.....	4.38	7.81	12.20	13.67	11.23	7.32	2.44	
C.....	0.15	0.39	0.44	0.25	0.16	0.16	0.026	

Même malade ayant reçu, 2 h. avant, un lavement de foie (30 nov.) :

	1re h.	2e h.	3e h.	4e h.	5e h.	6e h.	Total
A	43	92	85	50	21	31	1.094
B.....	0	4.14	6.83	2.60	Traces	0	
C.....	0	0.38	0.58	0.13	Traces	0	

Même malade ayant reçu l'extrait hépatique par voie gastrique :

	1re h.	2e h.	3e h.	4e h.	5e h.	6e h.	7e h.	Total
A.....	120	80	40	30	10	30	20	1.21
B.....	0.75	4.78	10.72	9.76	5.37	0.48	Traces	
C.....	0.087	0.332	0.429	0.29	0 053	0.014	Traces	

On voit que, chaque fois, l'absorption de foie a diminué la quan-

tité de sucre éliminée. L'élimination a duré, chaque fois, moins longtemps. Il semble que l'absorption du foie par voie rectale ait été un peu plus active que par voie stomacale.

Nous avons également cherché l'action des extraits de foie sur les glycosuries provoquées par injection de phloridzine : là encore, nous avons trouvé des différences en faveur du lapin traité par opothérapie hépatique.

De même pour la piqûre du 4e ventricule. Mais nous n'attachons qu'une très faible valeur à cette expérience.

Il semble donc que la propriété du foie vis-à-vis du glucose se transmette, en partie du moins, à son extrait. Quel en est le mécanisme ? Avons-nous une accumulation consécutive de glycogène ? Avons-nous une action plus générale sur toute l'économie ? Nos expériences ne nous ont pas encore permis de conclure. Mais nous inclinons à penser que l'extrait de foie agit directement sur la cellule hépatique pour surexciter ses fonctions normales.

L'*action antitoxique du foie* a été bien mise en lumière par les travaux de Schiff, d'Hégar et de Roger.

In vitro, lorsqu'on broie tel ou tel poison avec le tissu hépatique, on en diminue la toxicité.

In vivo, l'injection par la veine porte de tel ou tel poison donne un coefficient toxique moins considérable que par une veine périphérique.

Il est donc naturel de se demander quel rôle peut jouer l'extrait hépatique dans la neutralisation des poisons et des toxines. Malheureusement, il faut un contact direct du poison et de l'extrait : si on les injecte ensemble, on a une diminution de toxicité, mais, si on les injecte l'un après l'autre dans le système veineux, on n'obtient aucun résultat. Tels sont, du moins, les résultats auxquels nous sommes arrivés, pour la strychnine, le phosphore, les toxines diphtérique, tétanique et les injections d'urine.

Il faudra donc une modification de technique pour pouvoir utiliser thérapeutiquement cette propriété antitoxique de l'organe, propriété effective, mais nécessitant un contact direct et probablement un peu prolongé.

Cliniquement, l'opothérapie hépatique peut être utilisée, d'une part dans les maladies propres du foie, d'autre part dans les maladies multiples dont les rapports avec le foie sont encore vagues, mal précisés et qui paraissent liées à un fonctionnement imparfait de la glande hépatique.

Ces maladies sont, en partie, les mêmes que celles déjà réunies sous le nom de maladies par ralentissement de la nutrition.

Les altérations anatomiques et fonctionnelles du foie paraissent y tenir une place importante.

En tous cas, ces affections ont, entre elles, un air de famille, et se succèdent ou s'associent fréquemment.

Enfin, on peut utiliser telle ou telle fonction des extraits hépatiques pour combattre un symptôme (pouvoir antitoxique, action coagulante, etc.).

I. *Les maladies du foie* paraissent impressionnées d'une façon favorable par l'extrait hépatique. Mais la glande *ne doit pas être trop altérée*, pour pouvoir réagir à l'excitant spécifique que constitue l'extrait à son égard.

Nous avons employé, plusieurs fois, cette médication avec succès,

Un des premiers cas fut celui d'un cirrhotique non alcoolique atteint de délire, chez lequel une ingestion quotidienne de 100 gr. de foie frais fit rapidement disparaître les troubles cérébraux.

Un cirrhotique syphilitique avec troubles vésaniques d'origine hépatique fut très rapidement amélioré par l'ingestion du foie, en dehors de toute médication. Il ne suivit qu'au bout d'un certain temps le traitement spécifique et guérit complètement.

Une femme atteinte de cirrhose atrophique avec ascite parut bénéficier de la médication hépatique : l'ascite, que l'on ponctionnait tous les huit jours (8 à 9 litres), mit alors trois semaines à se réformer.

Dans un cas désespéré de cirrhose du foie chez un alcoolique entré à l'hôpital avec des symptômes aigus d'ictère grave, l'extrait hépatique (hépatéine) fut administré. Le malade revint à un état satisfaisant. Les hémorrhagies multiples s'arrêtèrent, le délire cessa, les selles se recolorèrent. On supprima alors l'extrait. Ce fut un tort : car le malade, sous l'influence d'un accès de grippe, fit, à nouveau, une insuffisance hépatique aiguë et mourut très rapidement.

Chez une femme cirrhotique, entrée dans un état désespéré, avec ascite, ictère, hémorrhagies, etc., l'extrait de foie amena très rapidement une amélioration considérable. L'ascite, ponctionnée, ne se reproduisit plus ; les troubles délirants cessèrent, l'œdème des jambes disparut : la malade put se lever, elle reprit très rapidement ses forces et put sortir de l'hôpital peu de temps après, au grand étonnement de son entourage. Dans l'hypothèse d'une cirrhose syphilitique, on lui avait donné un traitement qui, de par l'état de son foie, fut fort mal supporté (gingivite, diarrhée), en sorte qu'une dizaine de frictions mercurielles à peine purent être faites. Il est peu probable que telle ait été la cause de la guérison définitive. Du reste, lorsque chez elle, la malade cesse un trop long temps l'usage du foie, elle est plus fatiguée et commence à jaunir.

Le Dr Dauriac a employé avec succès les lavements de foie, chez un cirrhotique alcoolique avec ictère. L'ictère disparut les jours suivants et les hémorrhagies ne se renouvelèrent pas.

Combes a cité le cas d'un ictère catarrhal amélioré.

Vidal (de Blidah) a de même amélioré un cas de cirrhose atrophique.

Roger, F. Widal (cités par Maubrac et Maurange), ont également employé l'extrait de foie contre la cirrhose hypertrophique.

Le professeur Landouzy, enfin (communication orale), a eu recours à l'opothérapie hépatique dans un cas d'ictère grave sans résultat thérapeutique appréciable.

II. — Dans le groupe des maladies dites arthritiques ou par ralentissement de la nutrition et que l'on peut considérer comme liées à un trouble de la fonction hépatique, rentrent une série de cas mal catalogués.

Nous y rattacherons, au moins provisoirement, la goutte et le diabète sucré.

Les relations causales du foie, de l'urée et de l'acide urique devaient nous amener à l'essai de l'opothérapie hépatique dans la *goutte*.

Dans un cas, il s'agissait d'un homme issu d'un père goutteux, d'une mère rhumatisante, avec des parents les uns asthmatiques, les autres lithiasiques (calculs vésicaux) ; il en était à sa troisième attaque de goutte (pied droit). Soumis aux lavements du foie, il s'améliora dès le troisième jour et marcha le sixième jour.

Dans deux autres cas, les effets, sans avoir été aussi rapides, parurent également très favorables.

Un autre cas, que l'on peut également citer ici, concerne un arthritique atteint, depuis longtemps, d'*eczéma*. Soumis, en désespoir de cause, à l'opothérapie hépatique, il guérit rapidement.

Un autre cas encore concerne un tuberculeux à gros foie, porteur de vitiligo. Sous l'influence des extraits hépatiques, son vitiligo pâlit et même disparut par places.

Le traitement opothérapique a surtout été employé par nous dans le *diabète sucré*[1]. Cette affection a l'avantage de fournir des chiffres comparables qui fixent les progrès réalisés.

Sans que l'on puisse encore préciser les rapports du diabète et de l'état du foie, on est cependant en droit d'affirmer l'existence de diabètes franchement hépatiques et de suspecter, dans beaucoup d'autres cas, l'intégrité des fonctions du foie.

[1] Le professeur Landouzy a eu recours à l'hépatothérapie dans 2 cas de diabète, l'un n'a subi aucune modification, l'autre a été amélioré d'une façon notable.

Les diabètes que nous avons eu l'occasion de traiter sont très dissemblables, tant par leur modalité (diabète pancréatique, hépatique, pigmentaire), que par la quantité de glucose excrétée.

Plusieurs cas n'ont donné que des résultats insignifiants : tel un diabète pigmentaire chez lequel la médication opothérapique fit tomber le sucre de 810 à 614 gram. seulement.

Tel également une diabétique de la Salpêtrière, dont le sucre tomba d'abord de 161 à 125 gram. et qui ne s'améliora pas davantage.

Tel aussi le cas peu satisfaisant d'un diabétique dont le sucre tomba de 125 à 59 gram., puis à 51 gram. pendant une dizaine de jours. Mais le chiffre de sucre remonta malgré la persistance du traitement.

Un autre malade ayant 197 gram., puis 275 gram. de sucre, vit, par l'ingestion de foie, le sucre baisser à 140 gram., chiffre le plus faible obtenu depuis la révélation de la maladie. Mais la proportion de sucre remonta ensuite.

Les autres cas sont meilleurs :

Une femme ayant 155 gram. de sucre par 24 heures, n'en a plus, au bout de quatre jours, que 93 gram. ; au bout de neuf jours, que 85.

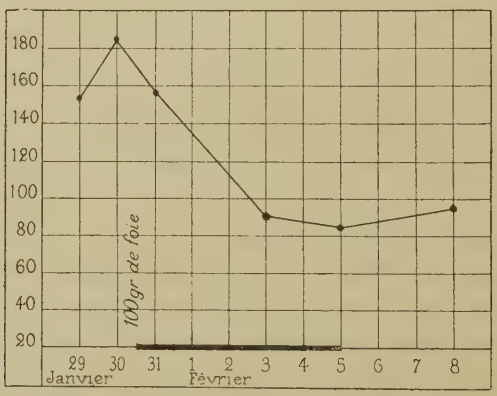


Fig. 2. — Abscisses indiquant les quantités de sucre par vingt-quatre heures ; traits noirs à la base du graphique indiquant les temps d'administration du foie.

On cesse le foie : le sucre monte à 96 gram. ; la malade quitte à ce moment l'hôpital (courbe II).

Une autre femme élimine 142 gram. de sucre. Au bout de 22 jours, elle n'a plus que 79 gram. de sucre. Au bout d'un mois, 60 gram.

Un diabétique tuberculeux, à gros foie, à proportion de sucre fixe, qui en rendait, le 14 janvier 1896, 81 gram., ingère à partir du 19, 100 gram. de foie par jour : le sucre tombe, le 21, à 37 gram. ; le 23, à

21 gram ; le 26, à 11 gram. On supprime alors le foie : le sucre remonte, le 29 janvier, à 20 gram. ; le 30, à 32 gram. ; le 3 février, à 35 gram.

Un malade ayant des antécédents alcooliques, avec un foie dépassant de 8 centim. le rebord costal, et une rate considérable, présente, le 18 novembre, 44 gram. de sucre par 24 heures. Après administration de foie, le taux du sucre tombe successivement à 15, 14, 12, puis 2 gram. Le foie supprimé, le sucre remonte, oscille entre 21 gram. et 9 gram., et, l'usage du foie étant repris, finit par disparaître complètement.

Un malade à gros foie dur, élimine, le 1er décembre, 19 gram. de sucre. Après lavements de foie, le sucre disparaît complètement.

M. Berthe nous a communiqué deux cas : l'un des malades avait 60 gram. de sucre. Après opothérapie, il n'en eut plus que des traces.

L'autre avait 75 gram. de sucre. Il se mit au traitement hépatique le 15 novembre, se reposant huit jours toutes les trois semaines. Le 25 janvier, il n'éliminait plus que des traces de sucre.

Une malade de M. Hirtz, ayant 70 gram. de sucre par jour, ne présente plus, après huit jours de traitement, que 35 gram. de sucre, malgré le relâchement du régime.

Un homme de 55 ans, diabétique déjà ancien, faisait lui-même ses dosages de sucre, ayant un taux uniforme de 60 à 80 gram. de sucre par jour, qui n'a jamais varié, quel que soit le régime et le traitement, n'a plus, après dix jours de traitement, que 32 gram. de sucre.

Une femme de 65 ans, ayant 24 gram. de sucre, tombe, après traitement, à 0. Elle part aussitôt après pour Vichy. Au retour, elle n'a toujours plus de sucre. Elle n'en a plus également le 12 novembre.

Une femme, soignée à l'Hôtel-Dieu pour gangrène diabétique du pied, avait, à l'entrée (25 mai 97), un chiffre de sucre oscillant entre 124 et 160 gram. On lui administra des lavements de foie qui, les premiers jours, furent mal gardés. Dès qu'ils purent être tolérés, le sucre baissa à 67 le 2 juin, puis à 58 le 3 juin, à 54 le 17 juin, à 42 le 17 juin, à 38 le 18 juin. On cessa, à ce moment, le foie; le sucre remonta à 48, le 21 juin, à 64, le 22 juin, à 87, le 28 juin. On lui redonne alors du foie, le 29 juin. Le 30, elle n'a plus que 56 gram. de sucre; le 2 juillet, 31 gram.; le 3, 29 gram. La malade sort le 6 juillet et interrompt son traitement. On la revoit en septembre, elle a 109 gram. de sucre; en décembre, elle a 202 gram.

Ce cas est un des plus beaux et des plus démonstratifs, puisque la suppression du foie fut suivie, deux fois d'une augmentation de sucre,

et que, deux fois, la médication le fit baisser beaucoup. Ajoutons que la gangrène diabétique rétrocéda et guérit complètement.

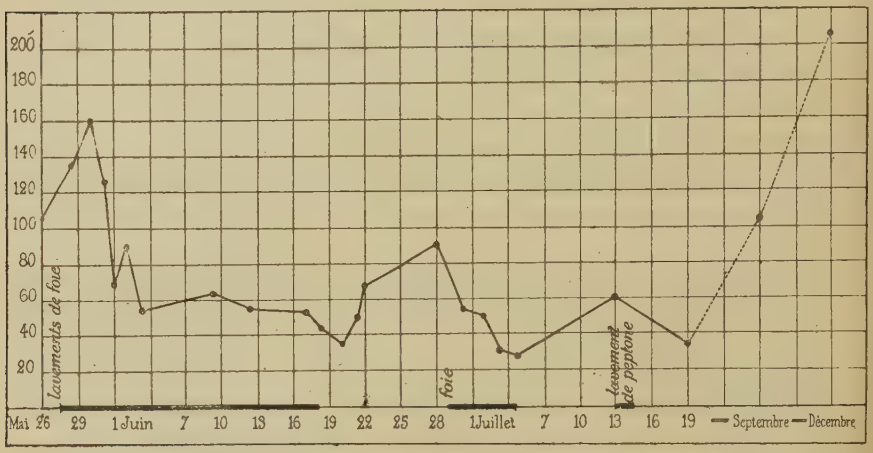


Fig. 3.

Une autre femme diabétique, ayant de 65 à 80 gram. de sucre par jour, entre à l'hôpital pour un fibrome utérin enkysté dans le petit bassin. On ne veut pas l'opérer, et elle est soumise, le 7 novembre, à l'opothérapie hépatique (extrait aqueux).

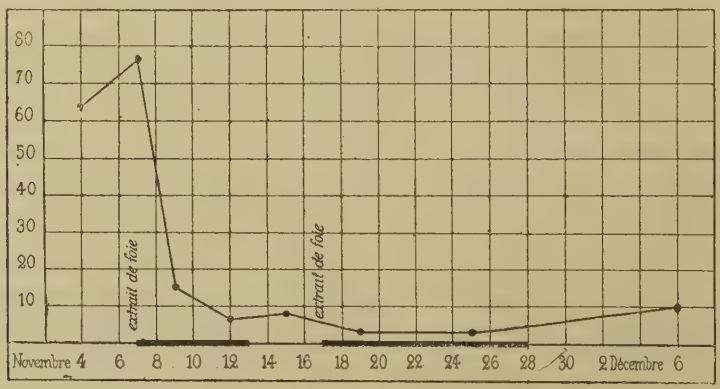


Fig. 4.

Le 9 novembre, elle n'a plus que 11^{gr},5 ; le 12 novembre, 6^{gr},8. Quelques jours d'interruption se marquent par une légère ascension (9 gram.). Puis, après reprise du traitement, la malade n'a plus, le 19, que 3^{gr},4. Mais, à ce moment, elle eut des troubles vésaniques violents, peut-être sous l'influence de la baisse du sucre, et on dut l'évacuer sur un asile. L'administration de foie avait été cessée le 28, et le jour de la sortie (6 décembre), la malade avait à nouveau 16 gram. de sucre.

Un diabétique de 75 ans, artério-scléreux, obèse, passé de chirurgie pour une gangrène du gros orteil, avait, le 10 décembre, 55 gram. de sucre. Sous l'influence de l'hépatéine, son sucre descendit rapidement, le 15, à 44 gram.; le 17, à 27 gram. Après une interruption, l'extrait alcalin de foie fit descendre le sucre à 43, 40, 34, 32, 31, et enfin, 12 gram. La gangrène était une gangrène sénile due à une oblitération totale de la fémorale, comme nous eûmes la preuve, à l'autopsie; elle gagna les autres doigts, le talon, le mollet, et le malade

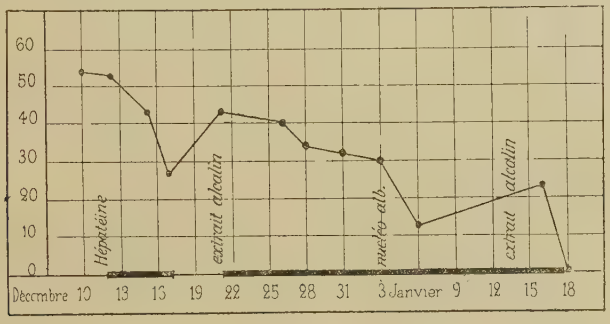


Fig. 5.

mourut le 30 janvier. A l'autopsie, atrophie considérable du pancréas, remplacé par un tissu adipeux, foie gras très altéré.

Un diabétique jeune, 23 ans, maigre, ayant à l'entrée 631 gram. de sucre, fut soumis à l'opothérapie. On essaya sur lui, successivement,

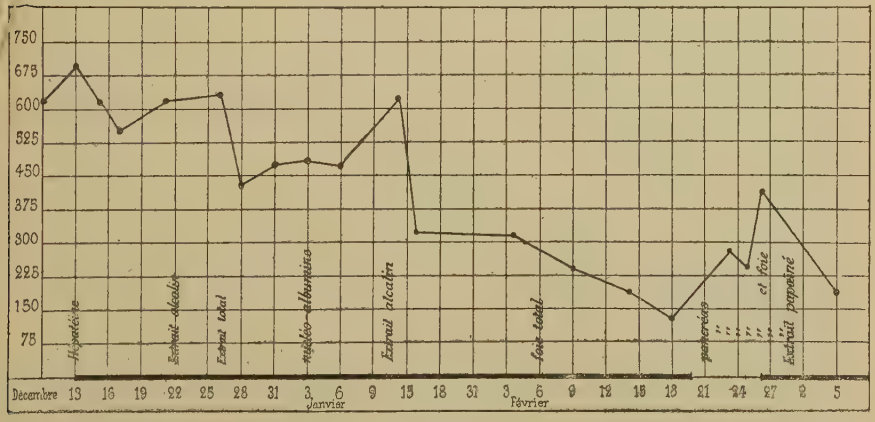


Fig. 6.

plusieurs extraits provenant de la dissociation de l'extrait total (méthode de Baumann, nucléo-albumines, globulines, etc.), la baisse ne fut manifeste que du jour où on lui donna l'extrait total.

Hépatéine.....	le 13 décembre 1897	690gr
—	le 15 —	621
—	le 17 —	552
—	le 21 —	610
Extrait alcalin (nucléo-albumines).	le 26 —	632
Extrait total.....	le 28 —	424
Nucléo-albumines	le 3 janvier 1898.	507
—	le 6 —	486
—	le 8 —	612
Extrait total le 8.....	le 16 —	318
—	le 4 février	305
—	le 9 —	230
—	le 14 —	185
—	le 18 —	145
On cesse le foie et on lui donne, le 20, de l'extrait de pancréas. ..	le 23 —	289
—	le 25 —	230
—	le 28 —	490
Le 28, on rend le foie (extrait papaïné) avec le pancréas.....	le 5 —	180

Cette observation est extrêmement intéressante, car on voit que la véritable baisse de la glycosurie n'est apparue qu'après emploi de l'extrait total. Cette baisse n'avait rien de fortuit, car, du jour où l'on cessa le foie et où on le remplaça par de l'extrait de pancréas, le sucre remonta très rapidement. Nous devons ajouter que ce malade était tuberculeux, et que, malgré la baisse du sucre, l'état général ne paraissait guère amélioré.

Chez une diabétique ayant 102 gram. de sucre, d'une façon assez fixe, et soignée dès le 1er janvier par le foie, on observa une baisse (51 gram. le 10 janvier). On supprima le foie le 1er février, le sucre remonta à 109 le 14 février, à 104 le 18 février, c'est-à-dire aux premiers taux. Or, à partir du 20 février, on lui donna par lavement, puis par ingestion, de l'extrait de pancréas. Le 21, le sucre était à 113; le 22, à 169; le 25, à 126; le 28, à 202, c'est-à-dire sensiblement plus haut qu'il n'avait jamais été spontanément.

Cette comparaison des effets de l'extrait hépatique et de l'extrait pancréatique est donc extrêmement nette dans les deux cas. Les deux malades, améliorés par le foie, devinrent plus glycosuriques qu'auparavant, après opothérapie pancréatique.

On ne peut demander une meilleure preuve de l'effet des extraits hépatiques.

III.— Dans quelques cas, nous avons également employé le foie

pour tel ou tel symptôme qui nous paraissait se modifier physiologiquement par l'extrait hépatique.

C'est ainsi que nous avons employé l'extrait hépatique contre les hémorrhagies, liées ou non à un état pathologique du foie.

Chez plusieurs tuberculeux, affectés d'hémoptysies considérables, les lavements de foie amenèrent la cessation de l'hémoptysie.

Le Dr Mulette a employé la même méthode, dans un cas d'hémoptysie rebelle chez un tuberculeux. Il obtint la cessation des hémorrhagies, qui duraient depuis plusieurs semaines. Il l'employa également avec succès dans un cas de stomatorrhagies hystériques.

MM. Gilbert et Weil ont, ces derniers jours, fait disparaître, par l'extrait de foie, une indicanurie, symptomatique d'insuffisance hépatique, en même temps que disparaissait d'ailleurs l'urobilinurie.

En résumé, l'opothérapie hépatique paraît une des plus fécondes en applications, et même, jusqu'ici, une des plus riches en résultats thérapeutiques et expérimentaux. — C'est pourquoi nous avons cru devoir insister sur ses effets un peu plus longuement que pour les autres organes.

Si, lorsque les cellules hépatiques sont complètement dégénérées, les effets des extraits semblent nuls, il n'en est pas de même lorsqu'elles sont saines ou seulement faiblement altérées. Leurs fonctions sont alors exaltées ou relevées, si bien que disparaissent les symptômes qui découlent d'une insuffisance ou d'une viciation fonctionnelle du foie.

Si nous jetons un coup d'œil d'ensemble sur les méthodes opothérapiques que nous avons passées brièvement en revue, nous voyons que deux sortes d'actions glandulaires peuvent être considérées :

Ou bien la glande n'agit qu'à l'état vivant ou bien ses propriétés peuvent se transmettre aux extraits.

A. L'exemple du premier groupe est donné par la synthèse de l'acide hippurique au moyen du glycocolle et de l'acide benzoïque (Schmiedeberg et Bunge), synthèse réalisée par le rein vivant, synthèse impossible à réaliser avec le rein mort ou l'extrait rénal.

Ces actions vitales, non transmissibles à l'extrait, échapperont toujours à l'opothérapie.

Les actions glandulaires qui rentrent dans ce groupe, ne sont pas encore bien connues. Nous ne pouvons les désigner d'une façon certaine. Peut-être la moelle des os, le pancréas, etc., n'agissent-ils qu'à l'état vivant. En tout cas, telle est la limite théorique que nous pouvons assigner à l'opothérapie.

B. Si le rôle, encore mystérieux, de la vie dans l'action glandulaire se réduit de plus en plus, par contre, de plus en plus grandit le rôle chimique et surtout diastasique des glandes. De plus en plus, l'action de la cellule vivante apparaît transmissible à la cellule morte, à son extrait.

De même, voyons-nous, de plus en plus, l'action des micro-organismes vivants, des levûres, transmissible en dehors de la vie, à leurs extraits, à leurs toxines.

D'une façon générale, toute action cellulaire s'effectuant en dehors de la vie, transmissible aux extraits, appartient de droit ou appartiendra à l'opothérapie.

L'action des extraits glandulaires comprend, du reste, selon nous, deux modalités différentes :

A. Parmi les extraits, certains reproduisent *in vitro*, c'est-à-dire chimiquement, l'action glandulaire. On a généralement, mais non toujours, affaire alors à des diastases :

Tels les extraits gastriques, pancréatiques, capables de digestions artificielles : tel l'extrait de foie, capable *in vitro* d'une action antitoxique, capable de faire de l'urée, de transformer le sang en pigment, etc.

B. D'autres extraits, actifs *in vivo*, sont inactifs *in vitro*. Ils ont besoin, pour agir, de l'intermédiaire d'une cellule vivante : c'est ainsi que l'extrait hépatique ne transforme pas les sucres *in vitro*, mais le fait *in vivo*, probablement en excitant la fonction glycogénique de la cellule hépatique. De même, la bile exciterait la sécrétion biliaire.

L'extrait peut agir sur la cellule similaire ; en d'autres cas, il peut exciter, d'une façon plus générale, telle ou telle cellule nerveuse, musculaire, vasculaire, etc. (action vaso-constrictive de l'extrait surrénal, etc.).

Nous voyons donc que, théoriquement, l'action glandulaire est vitale ou transmissible à l'extrait. Celle-là seule est utilisable en opothérapie ; la première ne pourrait relever que de la méthode des greffes, encore si imparfaite.

Parmi les propriétés transmissibles à l'extrait, certaines agissent *in vitro* (action chimique, généralement diastasique) ; d'autres n'agissent que par l'intermédiaire d'un animal vivant : l'extrait excite alors soit une cellule similaire, soit toute autre catégorie de cellules.

Rapport par M. A. Mossé, Professeur de Clinique médicale
à l'Université de Toulouse.

DE

L'ÉTAT ACTUEL DE L'OPOTHÉRAPIE

AVANT-PROPOS.

A mesure que les progrès de la Biologie et de la Pathologie générale ont fait connaitre d'une façon plus exacte les phénomènes de la nutrition normale, les causes et la pathogénie des maladies, le médecin est arrivé à mieux se rendre compte des moyens de défense naturelle que l'organisme oppose aux agents pathogènes. Que le dérangement de la santé fût d'origine infectieuse, microbienne ou qu'il succédât à un trouble de la nutrition, on chercha désormais à enrayer son évolution par les procédés dont la nature se sert pour réaliser la guérison.

De là sont nées la *Sérothérapie* et l'*Organothérapie*, qui doivent être considérées comme deux procédés d'une même thérapeutique naturiste.

M. le professeur Bouchard a indiqué les relations étroites de ces deux méthodes, qui empruntent à l'organisme vivant les agents médicamenteux destinés à solliciter et « soutenir l'effort de la vieille nature médicatrice ».

Dans le sérum des animaux réfractaires ou immunisés les *antitoxines* qui communiquent à ces liquides leurs vertus protectrices contre les toxi-infections microbiennes sont des produits de sécrétion interne. Il en est de même des principes contenus dans les tissus que l'opothérapie emploie pour lutter contre les auto-intoxications consécutives à une perturbation du métabolisme normal.

Après avoir rappelé que, dans les séries des transformations de la matière azotée, il est un stade — celui où la désassimilation commence — pendant lequel les produits formés possèdent une

grande activité physiologique, M. Bouchard s'exprime de la façon suivante au sujet de la formation et du rôle des sécrétions internes[1] :

« Les sécrétions internes, dont l'intérêt a si puissamment grandi dans ces huit dernières années sont précisément ces premiers produits de désassimilation qui gardent encore leur caractère albuminoïde, tous différents suivant la nature de la cellule qui leur donne naissance, différant du moins au point de vue de leurs activités physiologiques, différant aussi pour une même cellule suivant les variations de la vie ou du fonctionnement de cette cellule. L'œuvre des physiologistes et des pathologistes a dans ces dernières années confirmé les vues géniales de Brown-Séquard.

»Par ces produits qui sont comme les témoins de sa vie, chaque cellule impressionne les autres cellules, celles du système nerveux sans doute, celles aussi de tous les autres tissus. Et chacune de ces substances pénétrant une cellule en influence à sa manière la nutrition et le fonctionnement. Et cette action, qui peut être passagère, peut être aussi durable. Elle peut s'exercer dans l'organisme d'un animal autre que celui qui a élaboré ces substances, même chez un animal d'une autre espèce. C'est ce qu'établit l'effet des injections de sérum sanguin ou d'extraits de certains organes ».

Sérothérapie et *Opothérapie* sont donc deux chapitres d'une méthode fondée sur le même principe. L'année dernière, le Congrès de Nancy a discuté le premier, après avoir entendu les savants rapports de MM. Roger et Haushalter. Il reste à s'occuper du second.

[1] Ch. Bouchard ; *Les médicaments d'origine animale. Leur action* (Discours d'ouverture au *Congrès de Médecine interne*. Bordeaux, 1895.)

PREMIÈRE PARTIE

DE L'OPOTHÉRAPIE COMME MÉTHODE THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALE

I.

L'organothérapie dans l'ancienne thérapeutique et depuis Brown-Séquard. — Division du sujet.

Le traitement des maladies et troubles de la nutrition par l'emploi de tissus animaux ou de leurs substances actives, dans le but de restituer à l'économie les principes utiles qui lui font défaut, constitue une méthode thérapeutique scientifiquement ouverte par les recherches de Brown-Séquard et les expériences de Schiff. Pour désigner cette nouvelle méthode, qui emploie comme médicaments les organes à sécrétion interne, en nature, les sucs ou les principes extraits de ces organes, on a proposé plusieurs noms. Les termes : *Méthode Séquardienne*, *Séquardothérapie*, *Médication par substitution d'organes*, *Organothérapie*, *Histothérapie*, *Opothérapie*, *Zoopothérapie* ont été successivement proposés. Actuellement, en France, dans les pays de langue française comme à l'étranger, les mots *Organothérapie* (Combe)[1] et *Opothérapie* (οπος suc, jus, humeur de tissu, θεραπεια, cure (Landouzy[2]) sont à peu près les seuls usités. En Allemagne, on emploie aussi le terme *Organsafthérapie*, que l'on pourrait traduire : Médication par les sucs d'organes.

Si l'Opothérapie est une méthode nouvelle, en ce sens qu'elle se réclame de la pathogénie des troubles qu'elle combat et de l'action physiologique des principes contenus dans les tissus dont elle se sert, cependant l'idée est loin d'être neuve en thérapeutique. De tout temps et en tout pays, la tradition populaire semble avoir accepté cette notion simpliste de la transmission, par l'ingestion d'un organe, des propriétés ou vertus attribuées à celui-ci.

[1] *Glandes à sécrétion interne et leur emploi thérapeutique.* (*Revue méd. de la Suisse Romande*, mai 1895.)

[2] *Cours de thérapeutique de la Faculté de Paris.* (*Presse méd.*, 1895, pag. 461.)

Une sorte de logique instinctive devait donc conduire à chercher l'invigoration individuelle et la guérison de certaines maladies en *incorporant* par l'alimentation les tissus dans lesquels on croyait emmagasinée une réserve de force et de santé : cœur, testicules, sang, foie, moelle. C'est ainsi que les sauvages, après avoir tué un ennemi valeureux, mangeaient son cœur pour se transfuser son courage ; que les débilités et divers malades demandaient à l'absorption du sang sortant des vaisseaux son action vivifiante générale ou certaines propriétés curatives, variables suivant l'espèce de l'animal sacrifié. C'est ainsi encore que toréadors et chasseurs, pour se donner résistance et sang-froid, recherchaient les testicules des taureaux ou des sangliers [1]. L'héroïsme d'Achille ne venait-il pas en partie de ce qu'il avait été nourri, selon la légende, avec de la moelle de lion et de tigre ? Et n'est-il pas curieux de trouver répandue actuellement en Afrique une croyance analogue sur le pouvoir de la moelle des fauves ? Dans certains pays encore, les mères font manger des cervelles à leurs enfants pour augmenter leur intelligence [2] ?

On pourrait multiplier les exemples prouvant qu'une organothérapie instinctive a fait partie des croyances médicales populaires, à toutes les époques et sous toutes les latitudes; nous nous contenterons de signaler à cet égard la curieuse correspondance que M. le Dr Blanc, de Shangaï, envoyait à la *Semaine médicale* [3] au moment où l'on commençait à étudier méthodiquement les injections de liquides organiques.

[1] Maubrac et Maurange. *Une nouvelle méthode thérapeutique. L'Opothérapie* (*Rev. Gén. des Sciences*, 1896, pag. 1233.)

[2] Eppelbaum ; Th. de Paris, décembre 1895.

[3] « Le prétexte des récentes émeutes, soulevées contre des couvents ou des orphelinats chrétiens, écrit M. Blanc, était de s'assurer que les enfants indigènes morts dans ces orphelinats n'avaient pas eu diverses parties de leur corps (œil, cœur, testicules) enlevées, afin *d'en faire de la médecine* dont les missionnaires seraient soupçonnés de se servir pour conserver leur vigueur et leur santé. Rien n'est nouveau sous le soleil, et l'action tonique que M. Brown-Séquard attribue aux sucs des différents organes est formellement admise en Chine depuis plus de dix siècles. Le traité de Matière médicale chinoise le *Pents'ao* ne renferme pas moins de trente-sept remèdes fournis par le corps humain. » D'après le même auteur, en Chine et au Japon, « la superstition des vertus de la chair fraîche humaine » est actuellement encore assez grande pour amener tantôt des crimes, tantôt des actes de dévouement, dans le but de procurer comme remède suprême un organe — d'ordinaire le foie — récemment extrait du corps humain (*Semaine méd.*, 1893, pag. 8).

Mais, si nous laissons de côté les exagérations de l'ignorance et du fanatisme, il reste certain que, en Europe pendant assez longtemps, les médecins qui paraissaient les plus autorisés ont partagé la foi du vulgaire en l'efficacité des sucs et parenchymes animaux. On en trouve la preuve dans la *Pharmacopée universelle* de Nicolas Lemery, publiée en 1698 avec l'approbation de MM. les Doyens et Docteurs régents de la Faculté de médecine de Paris, qui certifient que l'auteur « a débarrassé toutes les compositions contenues dans son livre de ce qui pouvait se rencontrer d'inutile et les a enrichies des médicaments les plus capables d'augmenter leurs vertus, en sorte que le public ne peut manquer d'en retirer une grande utilité ». Cette Pharmacopée[1], recueil des compositions de pharmacie « qui sont en usage tant en France que dans toute l'Europe », indiquait le mode de préparation du *sang de bouc*; celui *des poumons de renard* «estimés pour les maladies de la poitrine et des poumons comme pour l'asthme, pour la phtisie »; *du foie et des intestins de loup* « propres pour la colique venteuse »; de l'*arrière-faix* qui « à la condition de provenir d'une femme saine, d'être entier et bien conservé, empêchait les tranchées des femmes en couches ». Ces drogues étaient administrées à la dose de un scrupule à une drachme ».

Progressivement cependant, en France, du XVIII[e] siècle jusqu'à l'époque actuelle, les préparations composées avec les tissus animaux perdirent à peu près tout crédit auprès des médecins. Et quand il devint possible, il y a environ une trentaine d'années, de donner aux malades les ferments (diastase, pepsine, pancréatine), auxquels les principales sécrétions *versées* dans le tube digestif doivent leur activité, l'usage ne conservait déjà plus comme réellement efficace[2], qu'une seule préparation organique, *l'huile de*

[1] *L'opothérapie dans la vieille pharmacopée.* (Cité d'après M. G. Ballet. *Médecine moderne*, 1897, pag. 820).

[2] Les *préparations d'escargot* et le *sirop de mou de veau* étaient encore conservés au Codex et employés quelquefois, mais sans conviction, par habitude. Voici la composition du *sirop de mou de veau*, réputé jadis dans les catarrhes, affections pulmonaires, et qui à ce moment était à peu près complètement délaissé :

Mou de veau (poumons) 1 kilogr. ;
Dattes, jujubes, raisins secs, feuilles de pulmonaire, *ââ* 150 gr. ;
Racine de consoude, racine de réglisse, *ââ* 50 gr. ;
Eau 2 litres ;
Sucre blanc 2 kilogr.

J. Jeannel (*Formulaire international*, 1870, pag. 560), après avoir donné la com-

foie de morue, fabriquée avec des foies de poisson. Nous ne faisons que la mentionner en passant, nos corapporteurs, MM. Gilbert et Carnot, devant étudier les préparations du foie utilisées en médecine.

Au moment où l'organothérapie primitive émanée de l'instinct populaire était déchue, abandonnée, elle devait être reprise par Brown-Séquard et complètement transformée par sa conception de la sécrétion interne des glandes. Les travaux inspirés par cette pénétrante intuition ne tardèrent pas à donner quelques résultats encourageants en Physiologie comme en Clinique [1]. Des faits nouveaux étaient entrevus, des faits anciens, jusqu'alors inexpliqués, trouvaient une interprétation rationnelle. De jour en jour les recherches multipliées de Brown-Séquard et de ses disciples parvenaient à vaincre l'indifférence, le scepticisme et à créer, malgré certaines exagérations, une méthode dont les principes et la technique scientifique se dégageaient progressivement.

C'est donc bien au professeur du Collège de France que revient l'honneur d'avoir pressenti, puis généralisé, une thérapie qui encore à ses débuts compte, avec quelques échecs inévitables, des succès inespérés. Parviendra-t-elle à nous révéler la pathogénie et le traitement de certaines dystrophies devant lesquelles la

position de ce sirop d'après le Codex et indiqué le mode de préparation, ajoutait : «Cette préparation a pour principal avantage de satisfaire ceux qui se figurent que le poumon est pectoral. » Gubler ne le signalait accidentellement que d'un mot dans les *Commentaires du Codex* (1874). La dernière édition du Codex (1884) ne le mentionne plus. Quant aux *préparations d'escargot*, un peu plus répandues en médecine (*bouillon, gelée, sirop*), Gubler leur reconnaissait surtout l'avantage d'introduire dans l'économie des matières facilement alibiles. « L'escargot, dit-il, est un aliment sain et passablement digestif quand il est bien assaisonné (!) mais il ne se recommande par aucune propriété médicale importante quoique l'on ait essayé dernièrement de le remettre en faveur en fabriquant une *poudre d'hélicine* renfermant les sucs de l'animal. » Gubler donnait aussi dans ce même ouvrage une explication de la facilité d'assimilation et des propriétés analeptiques de l'huile de foie de morue qui, d'après lui, se retrouveraient dans toute espèce d'huile de foie, et résideraient dans ce fait qu'il s'agit d'une huile déjà animalisée.

[1] « L'expérience, dit M. le professeur A. Gautier, a donné raison à cette idée puissante. Nous connaissons aujourd'hui, en partie du moins, les ferments issus des glandes closes regardées par Brown-Séquard comme fournissant des substances utiles à la nutrition générale et l'influence qu'il exercent pour régulariser les fonctions générales créant ainsi une symbiose dont le mécanisme était resté jusque-là tout à fait ignoré. » (*Les toxines microbiennes et animales*. Paris, 1896, pag. 608.)

médecine est aujourd'hui impuissante comme elle l'était il y a quelques années à peine, en face du myxœdème ? Nous fournira-t-elle les moyens de lutter avantageusement contre certaines affections toxi-infectieuses dont la sérothérapie n'a pu encore triompher ? Il n'est pas défendu de l'espérer. Après un temps d'arrêt succédant aux résultats fructueux du début, les observations de Jouin, d'Hertoghe, R. Bell, et les travaux de Wassermann, qui paraissent en ce moment, laissent penser que l'opothérapie va franchir une nouvelle étape.

A côté du nom de Brown-Séquard, il est juste de rappeler celui de l'illustre professeur de l'Université de Genève, Schiff, dont les recherches expérimentales ont établi la véritable cause du myxœdème opératoire, soupçonnée par Reverdin, et préparé la prophylaxie de cette grave dystrophie d'origine chirurgicale.

Après avoir considéré la *sécrétion interne* d'abord comme une fonction spéciale du tissu glandulaire, Brown-Séquard ne tarda pas à reconnaître qu'elle constitue une fonction générale commune à tous les tissus vivants. De cette notion physiologique élargie, devait découler par voie de conséquence, l'extension de ses applications thérapeutiques. En effet, le nombre de médications par les sucs organiques ne tarda pas à se multiplier et prématurément envahit toute la pathologie. On ne saurait songer à présenter une étude complète ou même à passer en revue de façon satisfaisante toutes les tentatives d'utilisation thérapeutique des organes à sécrétion interne. Dans le cadre si vaste que comporte le titre de la question portée à l'ordre du jour, il a paru préférable de s'arrêter plus spécialement aux médications pour lesquelles la clinique et l'expérimentation permettent de réunir des documents suffisants, tout en n'ayant pas dit encore le dernier mot à leur sujet. Parmi celles-ci se range *la médication thyroïdienne*. Nous avons la tâche de résumer son histoire et ses indications principales, après avoir étudié dans un premier chapitre : *l'origine, les procédés, les résultats généraux, l'extension progressive de la méthode générale d'utilisation des organes à sécrétion interne*.

II

Les sécrétions internes. — Origine et principe de l'opothérapie moderne.

Dans son cours professé à l'Ecole de médecine de Paris en 1869, Brown-Séquard exprimait « l'idée que toutes les glandes, qu'elles aient des conduits excréteurs ou non, donnent au sang des principes utiles dont l'absence se fait sentir quand elles sont extirpées ou détruites par une maladie ». Cette hypothèse sur l'existence de *sécrétions internes*[1] livrant directement à la circulation certaines substances indispensables au fonctionnement régulier de l'organisme n'était pas une simple vue de l'esprit. Toutefois, en dehors de la glycogénie hépatique découverte par Cl. Bernard, on ne possédait à cette époque aucune donnée certaine sur la réalité des sécrétions internes des glandes munies d'un conduit excréteur. Encore moins pouvait-on préciser la nature et le rôle des produits élaborés par les parenchymes dépourvus de canaux collecteurs et désignés sous le nom de « glandes hématopoïétiques ». Quelques années auparavant (1856-58), Brown-Séquard avait bien levé un coin du voile en établissant, par des recherches expérimentales qui font époque dans l'histoire des glandes closes, la haute importance physiologique des capsules surrénales. Il avait même fait pressentir la nature des troubles entraînés par l'ablation de ces organes « essentiels à la vie » en établissant qu'il se développe une substance toxique dans le sang des animaux décapsulés. Mais ses conclusions avaient été généralement combattues ou mises en doute, malgré l'appui que leur apportait une élégante expérience de Vulpian[2] (1856). Schiff, de son côté, ayant constaté (1856-57)

[1] Claude Bernard le premier a distingué (1855) « les *sécrétions externes*, celles qui s'écoulent au dehors, et les *sécrétions internes* dont le produit, au lieu d'être déversé à l'extérieur, est transmis directement dans le sang ». En 1865, dans son *Rapport sur les progrès de la marche et de la physiologie générale en France*, il écrivait « Les sécrétions internes sont beaucoup moins connues que les sécrétions externes. Elles ont été vaguement soupçonnées, mais elles ne sont pas encore généralement admises ; cependant, selon moi elles ne sauraient être douteuses, et je pense que le sang ou autrement dit le milieu intérieur organique doit être regardé comme un produit de sécrétion des glandes vasculaires internes ». Cité par Gley. Art. *Corrélation* in l'*Année Biologique*. Vol. I. 1897. pag. 315.

[2] Vulpian ; *Note sur quelques réactions propres à la substance des capsules surrénales* (C. R. Acad. des Sciences, vol. 43, pag. 663. 1856).

que l'extirpation totale de la thyroïde entraîne souvent des accidents graves et même la mort chez les animaux opérés, déclarait qu'il y avait là des faits inexpliqués par les hypothèses jusqu'alors admises. La relation de ses expériences publiée dans un mémoire *Sur la formation du sucre du foie* (Wurtzbourg, 1859) passait complètement inaperçue.

Au moment donc où Brown-Séquard exposait la théorie générale que l'avenir devait sanctionner, les études expérimentales susceptibles de constituer un commencement de preuve en sa faveur restaient ignorées ou contestées.

Dans ses leçons, le savant professeur ne s'était pas borné à concevoir le phénomène biologique d'ordre général servant de lien aux rares faits particuliers déjà connus ou encore à l'étude. Guidé par ses idées théoriques sur les glandes à sécrétion interne, il arrivait à des déductions pratiques, bien faites pour surprendre tout d'abord, mais de nature à acquérir une indiscutable portée si l'observation permettait de ne pas les rejeter complètement.

Pour lui, en effet, les modifications somatiques et psychiques consécutives à la castration, aussi bien que l'affaiblissement général de l'homme soumis à de fréquentes déperditions séminales, étaient la preuve évidente que les testicules fournissent au sang soit par résorption, soit autrement des principes qui donnent l'énergie au système nerveux et probablement aussi aux muscles. Par voie de déduction, il pensait que la faiblesse des vieillards est liée en partie à l'absence de stimulation exercée sur les centres nerveux par l'amoindrissement des testicules et « que, s'il était possible d'injecter sans danger du sperme dans les veines des vieillards, on pourrait obtenir chez eux des manifestations de rajeunissement physique et intellectuel. » En un mot, d'après cette théorie, l'introduction d'un liquide testiculaire actif dans l'économie devait lui restituer par substitution les principes utiles dont la privait l'annihilation des glandes séminales.

Après avoir obtenu chez les animaux par la greffe quelques faits encourageants (1875), Brown-Séquard résolut de poursuivre ses recherches sur lui-même. On sait quel en fut le résultat. Le 1er juin 1889, il décrivait, devant la Société de Biologie, l'invigoration, « le rajeunissement de plusieurs années » produits sur son organisme — alors âgé de 72 ans — par des injections sous-cutanées d'un suc dilué, extrait par broiement des testicules du cobaye ou du chien. Peu de jours après, l'éminent physiologiste apportait des détails complémentaires sur l'effet de ces injections et se montrait tout prêt à appliquer aux autres glandes le raisonnement et

les procédés déjà employés avec succès à l'égard des testicules. Pénétré de cette idée que les glandes à conduit excréteur ont, comme les glandes vasculaires sanguines, la fonction de modifier le sang par une sorte de travail sécrétoire intérieur, il croyait que l'on pourrait combattre l'état morbide créé par l'insuffisance fonctionnelle ou la disparition de ces glandes en introduisant dans la circulation les sucs retirés de ces mêmes organes pris sur un animal sain et d'espèce choisie.

Ces communications devaient avoir un grand retentissement en France comme à l'étranger. Malgré les réserves imposées par la crainte que l'auto-suggestion eût à revendiquer sa part dans ces résultats remarquables, elles s'imposaient à l'attention par ce fait, bientôt entrevu, qu'elles contenaient en germe toute une thérapeutique nouvelle, physiologique, dont elles posaient le principe, les indications primordiales et jusqu'à un certain point la technique. De toutes parts, après quelques essais timides, une vaste expérimentation fut entreprise. Au scepticisme de la première heure succéda une période d'entraînement général, et bientôt, sous cette poussée, la méthode se généralisait et se transformait. Les injections de sucs retirés de l'ovaire, de la thyroïde, des capsules surrénales, du pancréas, du rein, de la rate, etc., furent essayées contre les maladies qui étaient ou que l'on croyait déterminées par l'insuffisance ou la suppression de ces glandes. Puis on en vint à chercher empiriquement, sous l'influence d'idées théoriques, d'analogies plus ou moins bien démontrées, l'efficacité thérapeutique des extraits de la plupart des organes, glandulaires ou non : Rate, thymus, corps pituitaire, foie, cerveau, moelle épinière, tissu musculaire, moelle osseuse, cœur, poumon, etc. Et plus d'une fois, au milieu de mécomptes éveillant l'attention sur des spéculations peu rationnelles, des interprétations erronées, il fut possible d'enregistrer à l'actif de la méthode des résultats favorables ou même inespérés.

Nous n'avons pas à faire l'historique des médications diverses, procédant plus ou moins directement des faits ou théories apportés par Brown-Séquard devant la Société de Biologie. Mais il nous sera permis de rappeler ici la part qui revint, dès la première heure, à la Faculté de Montpellier dans les recherches et les investigations nouvelles suscitées pour déterminer leur valeur scientifique.

Quelques jours après les premières communications sur le résultat des injections de suc testiculaire, M. le professeur Dubrueil répétait cette expérience dans son service de Clinique

chirurgicale et le malade éprouvait quelque amélioration. A la Clinique des maladies mentales, M. le professeur Mairet[1] étudiait leurs effets dans la stupeur et constatait d'intéressantes modifications de l'état cérébral, ainsi que l'action favorable exercée sur la circulation et la marche de la température[2]. A la Clinique des vieillards, dont nous avions l'honneur d'être chargé à cette époque, nous cherchions à contrôler la façon dont la débilité sénile et l'affaiblissement parétique peuvent être influencés par les injections séquardiennes[3]. D'une façon générale, les conclusions des professeurs de cette Faculté, également éloignés des zélateurs imprudents et des sceptiques pour lesquels tous les résultats obtenus par les injections organiques constituaient simplement des exemples de thérapeutique suggestive, étaient conformes à l'opinion qui devait bientôt prévaloir. Elles pouvaient être résumées de la façon suivante : Effets favorables paraissant réellement spécifiques dans un certain nombre de cas ; Echec dans d'autres cas ; Nécessité d'élucider plusieurs points de physiologie et de thérapeutique avant de pouvoir définitivement juger la valeur pratique de la nouvelle méthode.

Cependant l'enquête entreprise fournissait bientôt à Brown-Séquard l'occasion d'affirmer et d'élargir la conception des sécrétions internes, qu'il défendait depuis plus de vingt ans sans être parvenu à l'imposer. Dans un mémoire, publié en collaboration avec M. d'Arsonval (juillet 1891), il déclarait que l'élaboration de principes utiles ou indispensables à l'économie, passant directement de la cellule qui les produit dans la circulation générale, n'est pas seulement une fonction spéciale au tissu glandulaire, mais bien une fonction générale accompagnant l'acte de nutrition dans chaque partie élémentaire de l'organisme[4]. De ce principe découlait la conclusion suivante :

« *Les manifestations morbides qui dépendent chez l'homme de la sécrétion interne d'un organe doivent être combattues par les*

[1] *Bulletin Médical*, 12 février 1890.

[2] *Ibid.* et *Arch. de Physiologie* 1890, pag. 451.

[3] Nous avons publié les résultats de ces premières observations en les rapprochant d'autres observations recueillies plus tard à la Clinique médicale de la Faculté de Toulouse. (Congrès pour l'avancement des sciences. Besançon, 1893). *La médication séquardienne.* Notes et réflexions (*Midi Médical*, janvier 1894). Toulouse, Marquès 1894.

[4] Brown-Séquard et d'Arsonval ; *Recherches sur les extraits liquides retirés des glandes et d'autres parties de l'organisme et sur leur emploi en injections sous-cutanées comme méthode thérapeutique* (*Arch. de Phys.* 1891, pag. 491).

injections d'extraits liquides retirés de cet organe, pris chez un animal en bonne santé. »

La méthode de traitement par les sucs des tissus, partiellement indiquée dans les travaux précédents, s'affirmait en méthode générale.

« Un champ immense, disaient les auteurs, s'ouvre devant les praticiens qui voudront employer des liquides extraits de divers tissus et organes comme moyen thérapeutique. » Et ils indiquaient : le liquide thyroïdien dans le myxœdème, l'extrait de capsules surrénales dans la maladie d'Addison, le suc de pancréas dans le diabète maigre, le liquide de la rate des glandes lymphatiques, de la moelle des os dans la leucocythémie, etc... Toutefois, afin d'éviter les mécomptes et les dangers possibles, dès la mise en œuvre de cette thérapeutique, ils insistaient sur cette notion : *les sucs des organes, s'ils renferment des principes utiles, contiennent aussi des substances toxiques capables d'entraîner des accidents très sérieux.* Et ils montraient aussitôt les moyens de les prévenir. Leurs nombreuses expériences avaient établi, en effet, que la préparation aseptique des extraits dilués dans l'eau glycérinée, leur stérilisation par filtration à la bougie d'alumine, sous pression d'acide carbonique, suivant le procédé de M. d'Arsonval[1], permettent d'obtenir des liquides injectables sans aucune nocuité.

Sauf exception, les injections devaient toujours être faites dans le tissu sous-cutané en raison des dangers possibles de l'injection intra-veineuse. Celle-ci, cependant, venait d'être utilement employée chez l'animal par Vassale (1890), Gley (1891), qui, dans leurs expériences contemporaines et indépendantes, avaient cherché à prévenir les conséquences ordinaires de la thyroïdectomie en introduisant directement le suc thyroïdien dans la circulation[2].

Quelques jours après la publication de ce mémoire, Murray

[1] Brown-Séquard et d'Arsonval. *Ibid.*, pag. 593.

[2] Gley ; *Recherches sur les fonctions de la glande thyroïde* (*Arch. de Physiol.* 1892, pag. 311.— Vassale (*Riv. sperimentale di freniatria e di med. legale* XVI, 1890), pag. 439.

En 1887, M. le professeur Bouchard avait conçu l'idée d'employer les *injections à la place de la greffe* pour traiter une myxœdémateuse de son service à l'hôpital Lariboisière. Cette idée, communiquée à cette époque à plusieurs médecins, ne put être mise à exécution, la malade ayant quitté l'hôpital (*Congrès Avanc. des sciences*, Pau, 1892 et *Arch. de Phys.* 1892, pag. 752).

J.-R. Ewald fit des injections de liquide thyroïdien dans le tissu sous-cutané

communiquait à l'Association médicale britannique la première observation de myxœdème traité par les injections hypodermiques d'un extrait retiré de la glande thyroïde du mouton [1]. L'amélioration générale rapidement survenue dans l'état du malade apportait un éclatant témoignage en faveur de la théorie séquardienne et de ses déductions thérapeutiques. Aussi Murray exprimait-il l'espoir que ce premier succès engagerait à renouveler son heureuse tentative dans le traitement du myxœdème et de la cachexie strumiprive.

III.

Modes d'emploi. — Voies d'introduction.

Pour incorporer dans l'économie le principe actif des organes à sécrétion interne, on avait donc à ce moment le choix entre deux procédés :

1° La *greffe* péritonéale ou sous-cutanée ;

2° L'*injection* intra-veineuse ou hypodermique des extraits ;

3° Un troisième procédé : L'*introduction dans le tube digestif par ingestion alimentaire* (Howitz, 1892) allait bientôt faciliter l'expansion de la nouvelle thérapie.

Si ces divers *modes d'emploi* sont applicables pour tous les tissus, il faut reconnaître qu'ils ont surtout été utilisés pour la *glande thyroïde* dont les indications très nombreuses ont été les mieux étudiées.

des animaux dans le but d'étudier ses effets. (*Berlin. klin. Wochensch.*, n° 11, 1887, pag. 177).

En 1889, M. Arnaud (de Saint-Gilles), se fondant sur les expériences de Brown-Séquard, proposait à M. Bourneville de traiter le myxœdème infantile par l'injection sous-cutanée d'extrait thyroïdien (*Revue de Neurologie* 1896, pag. 1).

En 1890, Pisenti et Viola (de Pérouse), dans une communication sur l'histologie de la glande pituitaire, exprimèrent la pensée qu'il leur paraissait logique de faire des injections sous-cutanées, intra-veineuses ou intra-cavitaires de suc thyroïdien pour atténuer les phénomènes de la cachexie strumiprive. Ces auteurs annonçaient que leurs expériences sur ce point étaient encourageantes, mais elles n'ont pas été publiées. (*Atti et Rendi conti della Academia médico-chirurgica di Perugia*, 2 mars 1890. Cité par Derrien, élève de Gley : *Etude historique et critique sur le traitement du myxœdème par les injections de liquide thyroïdien* (Th. Paris, 1897).

[1] *Note on the treatment of myxœdema by hypodermic injections of an extract of the thyroid of a sheep* (*British med. Associat.* Juillet 1891. *Brit. med. journal* 10 oct. 1891, pag. 796).

A. Greffe. — Employée pour le testicule par Brown-Séquard (1875), pour la thyroïde par Schiff (1884), la greffe ne fut guère utilisée d'abord que dans les recherches expérimentales.

Pour arriver à expliquer la genèse du myxœdème opératoire de Reverdin et la parenté morbide de cet accident éloigné de la thyroïdectomie avec le myxœdème spontané, Schiff conçut et réussit l'expérience fondamentale qui consiste à enrayer les dangers de l'extirpation, en introduisant dans le péritoine d'un chien, plusieurs jours avant l'opération, les lobes thyroïdes enlevés à un animal de même espèce[1]. De toutes parts, principalement en Italie, on cherche à vérifier le fait physiologique annoncé par le savant professeur de Genève et à pénétrer sa cause.

On trouvera la relation de ces nombreuses expériences dans l'*Exposé critique des recherches relatives à la fonction du corps thyroïde*, par M. Gley[2], travail très complet contenant une soigneuse bibliographie, jusqu'en 1892, ainsi que dans le chapitre *Physiologie du corps thyroïde* que notre collègue, M. le professeur Abelous, a bien voulu écrire dans ce rapport. Citons seulement parmi les principaux expérimentateurs : Horsley, Hofmeister, Gley, Von Eiselsberg, Fano et Zanda, Sanguirico et Canalis, Colzi, Rogowitsch, Ughetti.

La première tentative de greffe glandulaire, chez l'homme, est due à Bircher d'Aarau (janvier 1889)[3]. Ce chirurgien, pour combattre les accidents survenus après l'ablation totale d'un goître chez une crétine de 36 ans, introduisit dans le péritoine du sujet, un fragment sain d'un corps thyroïde enlevé quelques minutes auparavant à une autre femme. Amélioration rapide mais passagère. Deux mois après l'opération, Bircher, pour enrayer la récidive qui s'annonçait, devait renouveler son essai dans les mêmes conditions. L'amélioration, quoique de plus longue durée (9 mois environ), fut encore temporaire. Ce résultat amenait à penser que la thyroïde se résorbe progressivement dans le péritoine chez l'homme, comme les physiologistes l'avaient vu chez l'animal, et que l'amélioration provient de la résorption de la substance thyroïdienne contenue dans le transplant.

Avant la publication du travail de Bircher, Horsley[4], frappé de

[1] Schiff; *Résumé d'une nouvelle série d'expériences sur les effets de l'ablation des corps thyroïdes* (*Rev. méd. Suisse Romande* 1884, pag. 65 et 425).

[2] V. Gley ; *Arch. de Phys.* 1892, pag. 391. *Loc. cit.*; V. aussi Horsley, *Remark on the fonctions of the thyroïd gland* (*Brit. med. journal* (1892, pag. 215-265).

[3] *Ueber das Myxœdem und die cretinische Degeneration* (*Sammlung Kl. Vortrage*, n° 357. 1890, pag. 3393. *Chirurgie*, n° 110).

[4] *Brit. med. journ.* 8 fév. 1890 (pag. 208). Horsley a rapporté brièvement,

l'analogie que présentent chez le mouton et chez l'homme, d'une part la structure de la thyroïde, d'autre part les accidents consécutifs à l'ablation de cette glande, proposait, comme mesure prophylactique chez l'homme, de greffer sous la peau ou dans le péritoine un lobe ou fragment de lobe du mouton, bien que théoriquement le choix de la thyroïde du singe lui semblât préférable.

L'expérience réussit entre les mains de plusieurs chirurgiens (Lannelongue et Legroux [1], Bettencour et Serrano [2], Merklen et Walther [3], Th. Harris et Wright [4], Macpherson [5] J. Voisin [6], etc.,) qui obtinrent des résultats très souvent rapides et favorables, mais temporaires.

Dans un cas cependant, Gibson (de Brisbane) [7] serait parvenu à guérir un myxœdémateux crétinoïde âgé de 6 ans, après deux opérations de greffe thyroïdienne du mouton pratiquées, la première sous le grand pectoral, la seconde dans le péritoine.

Cette opération ne faisait donc que pallier les symptômes pour un temps. Elle fut bientôt à peu près abandonnée en médecine humaine. Elle a été reprise récemment en France par M. Jaboulay [8], qui a cherché à traiter par la greffe directe les maladies de la glande thyroïde ; il a obtenu des résultats favorables dans un cas d'hypertrophie diffuse avec noyaux énucléables mais a complètement échoué dans 2 cas de goître cancéreux. Dans la maladie d'Addison, la greffe sous-cutanée des capsules surrénales du chien a été tentée à deux reprises par ce chirurgien. Chaque fois, une capsule surrénale a été insérée sous la peau de l'abdomen, de chaque côté. Les deux malades ont succombé dans le même état de prostration avec hyperthermie, 24 heures après l'opération. On ne pouvait attribuer leur mort au choc opératoire. M. Jaboulay estime, et son avis paraît très vraisemblable, qu'il s'est agi là d'une intoxication.

d'après une lettre de Kocher, que ce chirurgien avait déjà tenté, en 1883, une greffe qui avait échoué et que quelques tentatives renouvelées à la suite de l'opération de Bircher n'avaient pas mieux réussi.

[1] *Bul. Soc. Biol.* 8 mars 1890, pag. 135.

[2] *Congrès pour l'Av. des sciences.* Limoges, pag. 683.

[3] *Soc. méd. des hôpitaux,* nov. 1890.

[4] *The Lancet.* 1892, pag. 798. R. S. M. 40 pag. 264.

[5] *Edimb. med. journal,* mai 1892, R. S. M. 41, pag. 249.

[6] J. Voisin ; *Bul. Soc. Méd. Hôpitaux,* 1894, pag. 186.

[7] *Obs. on a case of thyroïd grafting* (*Brit. med. journ.* 14 janvier 1893). R. S. M. 42, pag. 258.

[8] Jaboulay ; *La greffe de corps thyroïde et de capsules surrénales dans les maladies de ces glandes* (*Lyon méd.*, 21 mars 1897).

Ces faits prouvent que : 1° *En opothérapie clinique, il faut se garder d'étendre à tous les organes la constatation faite pour un d'eux seulement* ; 2° que *les greffes viscérales hétéroplastiques ne sont pas sans danger, surtout celles d'organes qui, sous un faible volume, paraissent comme les surrénales, douées d'une très grande activité physiologique*.

Si chez l'homme la greffe n'était pas suffisamment pratique[1], elle a été utilisée très souvent dans l'opothérapie expérimentale et a contribué à fixer quelques points de physiologie, discutés. Il nous suffira de rappeler, en passant, les travaux d'Abelous et Langlois (*Effets de la greffe de capsules surrénales chez des grenouilles décapsulées*) ; ceux de Mehring et Minskowski, Hédon, Gley, Lépine et Barral, Thiroloix : (*Etude de la fonction pancréatique au moyen des greffes*).

Est-il possible d'obtenir par transplantation une véritable greffe glandulaire remplaçant dans l'économie où elle est implantée les glandes à sécrétion interne insuffisantes ou extirpées? Pendant plusieurs années, on a pensé que la chose n'était pas possible. Le greffon semblait fatalement voué à une atrophie et résorption rapide [2]. Dans quelques cas cependant l'amélioration obtenue après la greffe a été trop longue pour qu'il ne devienne nécessaire d'admettre un commencement d'organisation et de fonctionnement, arrêté dans son évolution. Cette hypothèse en particulier se présente naturellement à l'esprit pour la malade de Bircher à laquelle la seconde greffe procura une très notable amélioration pendant plus de huit mois et pour celui de Gibson. Fano et Zanda, Eiselsberg, Canizzaro, Sgobo et Lamari, Ughetti avaient tenté et parfois réussi des greffes autoplastiques ou hétéroplastiques (Ughettti) [2] chez l'animal. Mais tous ces auteurs se trouvaient d'accord sur ce point que dans les cas de réussite la glande transplantée s'atrophiait fatalement après un temps plus ou moins long et que les symptômes que l'on avait voulu combattre, ceux de l'athyroïdisme d'ordinaire, ne tardaient pas à reparaître.

Eiselsberg considérait comme des éléments de succès de la greffe thyroïdienne les conditions suivantes : 1° Asepsie rigoureuse ; 2° Emploi de petits fragments de l'organe, non d'un lobe entier ou d'un fragment volumineux comme l'on faisait dans le début ; 3° Rapidité de la transplantation après l'éviscération de l'organe

[1] En 1890, Horsley, conseillant l'inclusion sous-cutanée de la glande thyroïde du mouton chez l'homme pour combattre le myxœdème, exprimait l'avis que l'opération devrait être répétée plusieurs fois.

[2] Congrès de Rome, 1894. *Mercredi Médical*, pag. 232, 1894.

(1890-92). Cette étude a été reprise et complétée par Christiani (de Genève), qui a établi expérimentalement la possibilité de produire des greffes thyroïdiennes à durée indéterminée, c'est-à-dire durant autant que la vie normale de l'animal. Ses recherches[1] sur le rat montrent, en effet, que l'organe greffé, après avoir passé par le stade de tuméfaction trouble, revient à l'état embryonnaire et se régénère ensuite en suivant, de la périphérie vers le centre, les vaisseaux de nouvelle formation : « La reconstitution de l'organe finit par être complète vers le troisième mois ; la rapidité de son évolution est cependant en rapport direct avec les dimensions de l'organe, car les petites greffes sont beaucoup plus vite mûres ou adultes que les greffes de grandes dimensions et les portions de lobes plus vite que les lobes entiers. » La glande régénérée avec les caractères histologiques de la thyroïde normale en remplit les fonctions et peut constituer un organe permanent.

Cardile Pantaleone a renouvelé ces recherches sur le chien. Il a trouvé, 40 jours après avoir transplanté des fragments de corps thyroïde dans le péritoine, la glande sortant de l'état embryonnaire pour marcher vers l'état définitif. Déjà, à côté de cellules épithéliales jeunes, quelques-unes étaient près d'atteindre la forme parfaite. Ce retour à l'état embryonnaire a été constaté dans la régénération d'autres glandes, telles que le foie (Tizzoni), le testicule (Griffini), le rein (Petrone, Pisenti et Tizzoni). P. Cardile confirme donc les conclusions de Christiani. Il pense que la greffe thyroïdienne peut réussir définitivement et que, remplissant désormais les fonctions de la glande normale, elle met le sujet à l'abri des conséquences d'une ablation de son corps thyroïde[2].

Ce résultat peut-il être espéré chez l'homme ? On avait renoncé à la greffe alors qu'on reconnaissait à ce procédé, d'une application délicate, le seul mérite d'introduire dans l'organisme la quantité de substance active dont le transplant était imprégné et qu'il était dès lors plus simple d'introduire par les voies ordinaires (peau, tube digestif). Dans les cas où l'athyroïdisme, naturel ou accidentel, condamne le sujet à une médication continuelle sous peine de voir se reproduire les accidents les plus dangereux, il est inutile de dire que la reconstitution d'une vraie thyroïde remplissant les fonctions de cette glande et rendant toute nouvelle intervention inutile serait le procédé de choix. D'après Horsley, si la glande greffée s'atrophie, c'est parce qu'elle est insérée dans un organisme

[1] *Bul. Soc. Biologie* 10 nov. 1894. *Arch. de Physiol.* 1895, pag 65.

[2] *Gazzeta degli ospid. et delle cliniche*. 1897. n° 7. *Presse méd.*, 1897, pag. 90.

saturé de produits toxiques. Mais si l'on commence par *demyxœdémiser* le malade en lui faisant ingérer de la thyroïde jusqu'à disparition complète de tout symptôme morbide et qu'alors seulement on pratique la greffe, la glande ne s'atrophie plus, elle continue à vivre et à sécréter la substance antitoxique. Combes (de Lausanne), qui citait cette opinion dans son Rapport à la réunion de la Société médicale romande (juin 1896), constate dans son excellent travail sur le *myxœdème* que cette espérance n'a pas été réalisée[1]. De notre côté, nous n'avons pas trouvé d'observations dans lesquelles mention soit faite de l'emploi de ce procédé.

Quoi qu'il en soit, les études de Christiani, de Cardile Pantaleone, le succès de Gibson, la longue amélioration de la malade de Bircher laissent espérer que la guérison définitive des maladies dépendant de l'athyroïdie pourra être obtenue un jour peut-être grâce à la production d'une vraie greffe homoplastique ou hétéroplastique du corps thyroïde[2].

Quant aux tentatives de traitement des maladies des glandes autres que la thyroïde par l'hétéro-greffe, elles doivent être pratiquées avec la plus grande prudence. Les observations d'Augagneur (1892), de Jaboulay (1897) montrent que, dans la maladie d'Addison en particulier, les greffes de capsules surrénales du chien ont semblé introduire dans un organisme déjà malade des toxines qui ont rapidement aggravé la situation. Si donc, comme il semble permis de le faire pour quelques glandes, on ne renonce

[1] Le *Myxœdème*. Mémoire couronné par l'Académie de médecine 1895. Genève, 1897.

[2] Une objection peut être faite aux tentatives de greffes homoplastiques thyroïdiennes en médecine humaine. Le fragment de corps thyroïde transplanté provient d'un corps thyroïde enlevé, atteint de goître ou d'une autre altération morbide légitimant l'opération. Ce fragment est pris dans une partie de la glande *paraissant* saine mais que l'on n'a pas le temps de vérifier histologiquement. On comprend donc que la greffe hétéroplastique d'une glande prise sur un animal en bonne santé semble préférable. D'une façon générale, ce dernier genre de greffes est plus difficile à réussir que les greffes homoplastiques ou autoplastiques. Toutefois, les résultats obtenus dans les tentatives de greffes osseuses hétéroplastiques (Mossé, *Arch. de Phys.* 1894, pag. 753 ; 1896, pag. 7), dont la réalité a pu être histologiquement démontrée, alors que la possibilité de ce phénomène était révoquée en doute par les hommes les plus compétents, peuvent laisser l'espoir que les recherches entreprises pour arriver à la formation de greffes hétéroplastiques glandulaires ne sont pas, *a priori*, vouées à un échec certain. La vitalité de l'hétérogreffe restant plus obscure, moins accentuée, on comprend cependant qu'au point de vue pratique l'avenir de la greffe hétéroplastique, dans l'opothérapie, paraisse très limité. Christiani a annoncé la prochaine publication d'études portant sur ce sujet,

pas à tenter de substituer un organe sain à un organe malade par l'hétéro-greffe, il conviendrait de rechercher quelles sont les espèces animales qui pourraient le mieux être utilisées. Dans ces tentatives, la greffe de *fragments*, qui a donné pour les greffes hétéro-thyroïdiennes de meilleurs résultats que la greffe d'un lobe total, paraît devoir être recommandée. Elle aurait l'avantage d'introduire dans l'organisme malade une moindre quantité des substances toxiques que l'on trouve toujours dans les tissus, spécialement dans les tissus glandulaires, à côté des substances antitoxiques et vivifiantes.

B. — Injections.

En raison de la difficulté pratique des greffes, il devait venir à l'idée de porter les substances actives des glandes dans l'économie par des moyens plus simples.

« Il serait intéressant, disait Schiff, de savoir si des glandes broyées ou écrasées introduites dans une cavité du corps ou sous forme de clystère par le rectum, n'auraient pas le même effet que les greffes. » Mais il ne fit aucune expérience de contrôle. Quand Brown-Séquard eut démontré que l'injection des sucs extraits des glandes exerce une action sur l'organisme, plusieurs voies pouvaient être adoptées pour faire pénétrer ces liquides dans la circulation : 1° Injections dans une cavité naturelle (rectum, péritoine) ; 2° Injections directes dans les vaisseaux (voie veineuse); 3° Injection dans le tissu cellulaire sous-cutané.

1° *Injections dans une cavité naturelle.*—En médecine humaine, on ne devait guère songer à utiliser commodément le *péritoine* pour recevoir des sucs organiques, dont le premier effet était de déterminer de la douleur et une inflammation locale. Le rectum offrait une voie d'accès moins périlleuse. Aussi, dès sa seconde communication à la Société de biologie (15 juin 1889), Brown-Séquard signalait-il les avantages qu'il pouvait y avoir, pour éviter les effets d'irritation locale, à substituer les *lavements* aux injections hypodermiques. Il craignait cependant, *a priori*, que le pouvoir spécial du suc testiculaire fût modifié par le séjour dans l'intestin. Les résultats furent meilleurs qu'il n'avait pensé. Bien que le liquide eût été injecté non filtré et sans addition d'eau, les effets dynamogéniques généraux furent manifestes, mais certainement moindres que ceux des injections sous-cutanées. Aussi plusieurs médecins eurent-ils recours à ce mode d'administration (Frémy, Gaziglia, etc.)[1].

[1] Brown-Séquard et d'Arsonval ; *Règles relatives à l'emploi du liquide testi-*

Plus tard Herzen (1893) employa les lavements de substance thyroïdienne et obtint de bons effets. La crainte que le séjour dans le rectum altère les principes actifs qui doivent être portés dans le sang, a fait assez généralement abandonner ce procédé. Il peut cependant rendre quelques services. Par exemple, chez les myxœdémateux congénitaux, qui avalent avec difficulté, et dans les cas où il n'est guère possible de se procurer ou de préparer soi-même des extraits organiques spéciaux. Combes dit l'avoir employé plusieurs fois pour incorporer les extraits de la thyroïde, de la moelle, du foie et du rein.

Enfin, on pourrait encore avoir recours aux lavements dans certains cas où, les effets de l'organothérapie n'étant pas encore positivement établis, on ne croirait pas devoir insister fortement auprès des malades pour triompher d'une certaine répulsion à ingérer des viscères crus ou peu cuits, et surtout où l'on ne croirait pas devoir recourir aux injections hypodermiques (foie, pancréas, dans le diabète maigre, etc.). Lisser, dans une étude contenant un résumé de divers essais de la médication pancréatique faits en Russie, conclut d'après leurs résultats, à l'efficacité thérapeutique de l'extrait de pancréas en lavements [1]. D'autres auteurs, il est vrai, se sont montrés plus réservés (Thiroloix, Muselier, etc.)

2° *Injections intra-veineuses.* — La voie veineuse à laquelle on devait rationnellement penser tout d'abord, puisque les sécrétions internes versent directement leurs produits dans le sang, n'a guère été employée qu'en médecine expérimentale. Elle n'est pas, en effet, sans offrir des inconvénients et des dangers [2]. Elle fut d'abord essayée pour remplacer la greffe. Vassale en Italie, Gley en France, démontrèrent l'efficacité de l'introduction du liquide thyroïdien pour prévenir les accidents chez les animaux thyroïdectomisés [3]. Quant aux premières injections intra-veineuses de ce

culaire. — Injections de liquide testiculaire dans le rectum (*Arch. de Phys.*, 1893, pag. 193.)

[1] Lisser ; *Traitement du diabète par les lavements de pancréas. — Ioujno Rousskaïa medizinskaïa Gazzeta*, 1895, nos 45-47 et *Presse médic.*, 1896, pag. 24.)

[2] Brown-Séquard et d'Arsonval ; *Injection dans le sang d'extraits liquides du pancréas, du foie, du cerveau et de quelques autres organes* (*Arch. de Phys.*, 1892, pag. 148). — Voir aussi plus loin, au sujet de l'opothérapie dans les maladies infectieuses, quelques remarques sur les effets des injections intra-veineuses de substances coagulantes.

[3] Vassale ; *Rivista di freniatria*, etc. tom. XVI, pag. 439, 1890. — Gley ; *Bul. Soc. Biol.*, 18 avril 1891.

liquide chez l'homme, elles furent faites par Gley et Magnau (juin 1891) à l'asile Sainte-Anne, sans résultats décisifs. L'une des deux malades, crétine et gâteuse, avait eu une légère excitation cérébrale[1].

3° *Injections sous-cutanées.* — A ce moment, Brown-Séquard, comme nous l'avons vu, indiquait la méthode générale de préparation des liquides organiques, Murray faisait connaître le premier cas de guérison de myxœdème par les *injections sous-cutanées* de liquide thyroïdien[2]; Fenwick signalait l'effet diurétique et favorable de ces injections dans la même maladie[3]. Médecins et malades furent dès lors bientôt familiarisés avec l'idée de faire pénétrer les agents organothérapiques les plus divers par la voie hypodermique.

Préparation des extraits organiques. — Les extraits destinés aux injections étaient dilués dans l'eau salée, dans la glycérine, plus rarement dans l'alcool, parfois additionnés d'un antiseptique (acide phénique, thymol, etc.), malgré que cette addition eût pour effet d'atténuer leurs propriétés spécifiques, d'après Brown-Séquard.

Le mode de préparation des extraits organiques injectables est trop connu pour que nous le décrivions en détail. Nous avons déjà mentionné, dans le chapitre précédent, le premier procédé, indiqué par Brown-Séquard et d'Arsonval, consistant à stériliser, par filtration à la bougie d'alumine, sous pression d'acide carbonique, les extraits glycérinés obtenus par macération et préalablement filtrés sur papier. Ces auteurs ont apporté à plusieurs reprises des modifications à cette technique. Pour éviter l'emploi de la bougie, qui retient certains principes et laisse passer un liquide moins actif que l'extrait total, ils ont proposé la stérilisation à l'autoclave directement sous une forte pression d'acide carbonique[4]. Quant au liquide orchitique, dont l'effet toxique est moins à redouter que celui des autres extraits organiques, M. d'Arsonval a donné aux praticiens le moyen de le filtrer et de le stériliser, en se servant d'un petit appareil composé d'une bougie montée sur un flacon dans lequel on produit le vide avec une pompe à ventouse[5].

[1] Ces expériences ainsi qu'une autre faite par M. Gley dans le service de M. Lannelongue à un enfant de 9 ans qui éprouva une vive excitation cérébrale, sont restées inédites jusqu'en 1892 (*Arch. de Phys.*, 1892, pag. 793.)

[2] *British med. journal*, 10 octobre 1891. pag. 796.

[3] *The diuretic action of fresh thyroïd juice.* — *Ibid*, pag. 798. La quantité s'éleva de *20 onces à 50 onces* dans la journée.

[4] *Arch. de Phys.*, 1893, pag. 180.

[5] *Arch. de Phys.*, 1893, pag. 164.

La simple filtration sur papier ou sur coton de verre a été aussi employée, mais si le liquide ainsi obtenu est plus actif (Gley), parfois il est plus irritant ou plus toxique. L'extrait employé par Murray pour les premières injections sous-cutanées dans le myxœdème avait été obtenu de la façon suivante : Un lobe de la thyroïde du mouton, très récemment tué, était mis, dépouillé de ses enveloppes, en macération dans un tube à essai avec 1 centim. cube de glycérine pure et 1 centim. cube de solution phéniquée à 0,5 0/0. Le tout était filtré, après vingt-quatre heures, à travers un mouchoir préalablement stérilisé à l'eau bouillante. L'on obtenait ainsi 3 centim. cubes de liquide (correspondant à un corps thyroïde) se conservant facilement pendant huit jours dans un flacon bien bouché. Deux fois par semaine, on injectait, avec une seringue de Pravaz, dans la région interscapulaire, 1c,5 de ce liquide, qu'il fallait renouveler ensuite.

Résultats généraux[1]. — Les premiers succès obtenus firent rapidement s'étendre et se généraliser l'usage de ces divers extraits organiques. En physiologie comme en thérapeutique, on les substitua à la greffe.

Les résultats les plus avantageux furent obtenus dans le myxœdème, avec le liquide de Murray, et dans la faiblesse sénile ou nerveuse avec le liquide séquardien. On compta aussi quelques améliorations, dans la neurasthénie et diverses névroses, par les injections de substance cérébrale conseillées par C. Paul (1892), qui pensait réaliser ainsi une sorte de « transfusion nerveuse. »

Les injections d'extrait de glandes à sécrétion interne autres que le corps thyroïde ne donnèrent pas les effets qu'on avait espérés, un instant.

Si Abelous et Langlois avaient obtenu par l'injection du suc des capsules surrénales sensiblement les mêmes résultats que par la greffe chez les grenouilles décapsulées, cependant leur première tentative clinique faite avec Charrin dans le service de M. le professeur Bouchard, chez un Addisonnien, n'eut pour effet que d'augmenter la diurèse. Dans la *neurasthénie*, l'usage de ce même extrait, conseillé par Huchard, n'eut pas de résultats très appréciables. Et cependant, Albanese, F. et S. Marino Zucco, chez les

[1] Dauriac : *Gazette des hôpitaux*, 1892, n° 76. — Eloy ; *La méthode de Brown-Séquard*. Paris, 1893. — Dufournier ; Thèse de Paris, 1893. *Semaine méd.* 1893, pag. 17. — Brown-Séquard et d'Arsonval (C. R. de l'Institut, 24 avril 1893). — *Arch. de Phys.*, 1893, pag. 539. — Gley, Divers mémoires. *Arch. Physiologie*, 1892-1895.

animaux, Abelous, Langlois et Charrin chez l'homme, venaient de montrer que l'asthénie, l'absence de résistance à la fatigue, sont un des symptômes prédominants, sinon le caractère essentiel de l'intoxication produite par l'insuffisance fonctionnelle ou l'ablation des capsules surrénales. Albanese, à la suite de quelques expériences, avait même attribué cette intoxication à la présence de la névrine dans le sang [1]. Maragliano, Dieulafoy, furent plus heureux. Mais, par contre, on eut à constater des accidents, parfois terminés par la mort, qui révélèrent la toxicité très grande des capsules surrénales.

De même, les injections de liquide pancréatique dans le diabète maigre ne furent pas suivies d'une amélioration bien sensible (Comby) [2]; quelques médecins cependant auraient parfois obtenu la diminution du sucre (Combe), ou l'atténuation de quelques autres symptômes (Rémond et Rispal).

Les injections de suc rénal chez les animaux néphrectomisés (Brown-Séquard et d'Arsonval [3], Meyer [4]) et chez l'homme (Dieulafoy [5], Teissier et Frœnkel [6]), semblaient laisser espérer des résultats plutôt favorables, tout en imposant de sérieuses réserves à ce sujet.

Si la méthode hypodermique était capable de donner de bons résultats, elle présentait cependant de sérieux inconvénients. En première ligne, il fallait mettre la toxicité des extraits (Brown-Séquard, d'Arsonval, Ewald, Roger, Bouchard), que la stérilisation sous pression supprimait, il est vrai, tout en atténuant l'activité des principes actifs. Il fallait craindre ensuite l'altération plus ou moins rapide des préparations, leur inégalité d'action suivant le mode de confection industrielle, l'addition de substances antiseptiques, le choix plus ou moins scrupuleux des organes prélevés sur les animaux et leur provenance ; nous avons signalé ces

[1] Cité par Abelous. *Revue générale des Sciences*, 1893, pag. 277.

[2] Gley et Thiroloix n'avaient obtenu chez les chiens diabétiques que des résultats négatifs par l'injection de liquide extrait du pancréas, tandis que A. Capparelli (de Catane) aurait vu tomber de 27% à 5% le sucre chez des chiens ayant reçu dans le péritoine une injection d'eau salée tenant en suspension de très menus fragments d'un pancréas enlevé à un autre chien.

[3] *Arch. de Physiologie*, 1893, pag. 778.

[4] Meyer ; *Contribution à l'étude de l'urémie*, *ibidem*. pag. 760.

[5] Société médicale des hôpitaux, 1892.

[6] Les recherches cliniques et expérimentales de Teissier et Fränkel, commencées il y a quatre ans sur l'instigation de Brown-Séquard, viennent d'être publiées dans les *Archives de Phys.*, n° de janvier 1898.

difficultés dans un travail précédent[1]. Aussi comprend-on que la préparation et la vente des liquides injectables, tout comme celle des sérums thérapeutiques, ait été réglementée (Loi du 25 avril 1895), et l'autorisation accordée, après enquête préalable, sur avis favorable du Comité consultatif du conseil d'hygiène publique et de l'Académie de médecine[2]. La méthode des injections offrait, de plus, une réelle sujétion pour le malade, le médecin, et était assez onéreuse. Elle est aujourd'hui généralement délaissée; sauf quelques rares exceptions, on ne l'emploie que pour le liquide testiculaire, parfois pour le liquide thyroïdien, dans le myxœdème.

[1] Mossé ; *La méd. séquardienne. Notes et réflexions.* Toulouse 1894.

[2] Voici la liste des établissements officiellement autorisés, aux termes de la loi du 25 avril 1895, à préparer et vendre des sérums et extraits organiques. Nous devons cette liste à l'obligeance de notre collègue M. le professeur Dupuy (*Leçons inédites du Cours de Pharmacie de l'Université de Toulouse*), et de M. Dureau, bibliothécaire de l'Académie de médecine : *Décret du 26 janvier 1896.* (*Officiel, 11 février 1896*). — 1. Institut Pasteur de Paris (Sérum antidiphtérique, Sérum antivenimeux). 2. Institut Pasteur de Lille (M. le docteur Calmettes), mêmes sérums. 3. Laboratoire du Havre (M. Dumont), Sérum antidiphtéritique. 4. Laboratoire de Nancy (M. Macé), même sérum. 5. Laboratoire de Lyon (M. Arloing), même sérum. 6. Laboratoire de Grenoble (MM. Berlioz et Jourdan), même sérum. 7. Laboratoire de MM. Egasse et Bouyé ; extraits organiques préparés selon la méthode de Brown-Séquard. 8. Laboratoire de M. Bazin à Bordeaux, mêmes extraits.

Décret du 12 novembre 1896. (*Officiel du 18 novembre 1896*). 1. Laboratoire de la Société chimique des usines du Rhône à Lyon ; sérum antistreptococcique. 2. Laboratoire de MM. Chaix et Rémy à Paris ; extraits organiques préparés selon la méthode de Brown-Séquard.

Décret du 27 juin 1896 (*Officiel du 7 juillet 1896*). 1. Institut Pasteur de Paris, sérum antistreptococcique ; sérum antitétanique. 2. Laboratoire de Bordeaux (M. Ferré), sérum antidiphtéritique. 3. Laboratoire de Marseille, doct. d'Astros, même sérum. 4. Laboratoire de Montpellier (Doct. Poujol), même sérum.

Décret du 16 juin 1897 (*journal officiel 18 juin 1897*). 1. Laboratoire de Lyon (M. Arloing), sérum antistreptococcique. 2. Laboratoire de Rouen (Doct. Nicolle), sérum antidiphtérique. 3. Laboratoire de M. le doct. Barlerin à Paris, sérum naturel provenant d'animaux sains non immunisés. 4. Laboratoire de M. Masselin à Paris, extraits organiques (méthode de Brown-Séquard). 5. Laboratoire de M. Bouty à Paris (mêmes extraits). 6. Laboratoire de M. Flourens à Bordeaux, mêmes extraits. 7. Autorisées l'introduction et la vente en France, par MM. Max frères à Paris, de la tuberculine nouvelle de Koch.

C. — Ingestion.

Les inconvénients que présentent les injections à côté de leurs avantages incontestables, amenèrent plusieurs médecins à chercher si les agents opothérapiques ingérés dans le tube digestif conserveraient sensiblement leur efficacité.

1° Ingestion des organes en nature. — Au mois de juillet 1892, Howitz, médecin de Copenhague, faisait connaître au Congrès des naturalistes scandinaves les bons résultats obtenus dans un cas *de myxœdème* [1], par l'ingestion de lobes thyroïdes de veau, hâchés, légèrement cuits et avalés avec l'eau qui avait servi à les faire cuire.

Au mois d'octobre de la même année, Mackenzie [2] et Fox [3] montraient, le premier, que l'ingestion de la glande thyroïde de mouton fraîche et crue, le second que l'ingestion de l'extrait de cette glande donnent rapidement des effets analogues à ceux des injections hypodermiques. La facilité de ce mode d'emploi permit immédiatement de reconnaître l'exactitude de ces assertions ; les propriétés spécifiques des glandes n'étaient pas détruites par une chaleur modérée ni par l'action des sucs digestifs. Aussi, dans la pratique, l'ingestion alimentaire des tissus animaux ou de leurs sucs se substitua-t-elle immédiatement aux divers procédés jusqu'alors employés. Les glandes, choisies, dépouillées soigneusement de leurs enveloppes et de la graisse qui les entoure, étaient données fraîches, hâchées ou râpées comme de la viande crue, au moment des repas, sur du pain, dans du bouillon, de la tisane, du chocolat, en sandwichs, ou bien encore enfermées dans des cachets, des ovules, etc.

Pour éviter la répugnance parfois entraînée par cette médication ainsi que par la difficulté de se procurer des organes frais de bonne qualité, on chercha à préparer, avec les tissus animaux, des produits d'une administration facile et conservant les propriétés des organes récemment enlevés.

Pour arriver à ce résultat, les uns s'efforçaient de perfectionner la préparation pharmaceutique des produits organothérapiques, les autres, à la suite de Vermehren, tentaient d'isoler les principes

[1] L'observation a été publiée *in extenso* par Vermehren dans le *Deutsch. Med. Wochenschrift*, 16 mars 1893, pag. 255.

[2] *Brit. med. journal*, 29 octobre 1892, pag. 940.

[3] *Ibidem*, pag. 941.

actifs auxquels les tissus doivent leur action spécifique. Mais, sauf pour la thyroïde, le foie et peut-être pour le testicule, les recherches n'ont pas encore fourni de résultats de nature à fixer l'attention. A cette place, nous ne faisons que signaler l'existence de la thyroïline, de l'hépatéine et de la spermine. L'utilisation thérapeutique des principes actifs du corps thyroïde demandant, en raison de leur importance, à être étudiée avec quelques détails, sera exposée dans la seconde partie de ce rapport ; MM. Gilbert et Carnot traitent, d'autre part, la question encore nouvelle de l'hépatéine. Quant à la spermine de Poehl [1], employée en injections hypodermiques, sous forme de chlorhydrate de spermine, elle a donné des résultats variables. L'origine de cette substance étant très discutée ainsi que sa signification et son action physiologique, nous en reparlerons au chapitre suivant, après avoir signalé les principales formes pharmaceutiques sous lesquelles, en dehors des extraits liquides, le médecin peut prescrire les produits opothérapiques.

2° Préparations pharmaceutiques. — a). *Produits obtenus par dessiccation des organes.* — Les *poudres* et *tablettes* de glandes desséchées à basse température dans le vide et mélangées à du sucre ou du sucre de lait furent d'abord en grande faveur. Bientôt, dans toutes les villes importantes, on trouva des fabriques de ces produits spécialisés qui, en raison de leur facilité d'administration, sont encore fréquemment prescrits aujourd'hui, malgré les inconvénients qu'on peut leur reprocher à juste titre [2]. L'un des plus sérieux

[1] La *spermine* est rangée par M. Gautier parmi les leucomaïnes de constitution indéterminée. La formule primitivement assignée à cette substance par Schreiner, qui la découvrit dans le sperme, était C^2H^5Az. Mais la spermine ne répond pas à la formule de l'*éthylénimine* C^2H^5Az, ni à celle de la *pipérazine* $C^{10}H^5Az^2$. Cependant, sous l'influence de travaux venus d'Allemagne, on a employé à un moment la pipérazine à la place de la spermine qui, disait-on d'après la formule chimique, n'était autre chose que de la *dispermine*. Cette confusion n'a pas facilité l'étude déjà assez délicate des effets thérapeutiques de la spermine, dont la vraie formule, d'après le professeur Poehl, serait : $C^5H^{14}Az^2$ ou peut-être $C^{10}H^{28}Az^4$.

[2] Nous avons donné (pag. 24) la liste des établissements officiellement autorisés, en France, à préparer et délivrer des produits organiques injectables et des produits organothérapeutiques. A l'Étranger, parmi les préparations qui ont obtenu une certaine notoriété, on peut citer celles de Merck (Darmstadt), Knoll (Ludwigshafen), F. Bayer (Eberfeld), Benzon (Copenhague), Burroughs et Welcome (Londres), Traub (Bâle).

Par un abus de langage, on a désigné ces produits organothérapiques extraits

résulte de la facilité avec laquelle les poudres et tablettes s'altèrent. Elles prennent alors une odeur repoussante et contiennent des ptomaïnes toxiques. Elles peuvent aussi contenir des bactéries et des micro-organismes pathogènes. Lanz (de Berne) a trouvé dans les tablettes thyroïdiennes anglaises des bactéries fort analogues à celles de l'œdème malin [1]. Avec les produits obtenus par dessiccation, on peut donc voir se produire dans quelques cas les accidents que peut provoquer la glande fraîche et les accidents d'intoxication plus ou moins graves dus à la décomposition des matières qui les constituent. Ceux-ci, en somme, ne sont qu'une variété du botulisme.

b) *Produits obtenus par d'autres modes de préparation. Peptonisation, etc.* — On a cherché à corriger ou supprimer ces inconvénients en variant les modes de préparation des médicaments opothérapiques. Nous mentionnerons ici les seules méthodes générales qui ont paru successivement donner les meilleurs résultats.

1° Les *préparations de Knoll*, d'abord employées dans les Cliniques de Berne, puis par M. Combe, privat Docent à l'Université de Lausanne, ont semblé plus fixes, plus stables que les préparations sèches. Elles n'entraînent pas aussi fréquemment que ces dernières des accidents obligeant à interrompre le traitement. On les obtient de la façon suivante.

liquides ou glandes desséchées par des appellations terminées en *ine* (*thyroïdine*, *orchitine*, *ovarine*, *médulline*, *liénine*, *nervine*, *cardine*, etc.), qui peuvent laisser croire qu'elles contiennent un principe défini ou le ferment spécifique des diverses sécrétions internes, alors que la composition des tablettes, poudres et ovules peut différer sensiblement suivant les divers fabricants et même chez un même fabricant. Dans une étude publiée dans le *Bulletin pharmaceutique du Sud-Est* (octobre 1897), M. le professeur Gay (de Montpellier) fait remarquer avec raison que les pharmaciens ont eu le tort d'abandonner complètement ces préparations aux spécialistes et que l'on peut facilement préparer, pour les besoins immédiats, les poudres de glande sèche dans les officines ou les pharmacies d'hôpitaux, comme cela a eu lieu à l'hôpital de Montpellier. Il demande d'ailleurs que quelques-unes de ces préparations figurent au prochain Codex. La commission de la Faculté de Toulouse (rapporteur M. le prof. Dupuy) a fait la même demande. S'il était fait droit à ces vœux, il ne faudrait pas oublier que ces préparations extemporanées doivent être employées *immédiatement*, comme la glande fraîche. Elles sont indiquées surtout dans les cas où il y aurait un dégoût presque insurmontable pour celle-ci.

[1] O. Lanz; *Ueber thyroïdismus* (*Deutsch. med. Woch*, n° 37, 1895. R. S. M., Vol. 47, pag. 508).

Les organes choisis sont nettoyés soigneusement, rapidement hâchés puis traités par l'eau stérilisée et très légèrement salée. La solution aqueuse est alors reprise par des méthodes différentes suivant les espèces de glande, ayant pour but de séparer les substances inutiles qui pourraient favoriser la décomposition du produit. Enfin la graisse est séparée chimiquement, et la poudre ainsi obtenue est mélangée avec du sucre de lait. Le *titre normal* est fixé d'après le résultat moyen trouvé dans plusieurs essais. Les préparations faites d'après cette méthode sont désignées par la terminaison «*adène*» (Haaf de Berne) : *Thyradène*, *médulladène*, *ovaradène*, *héparadène*, *pancréadène*, *testadène*, etc., ce qui les distingue des préparations sèches, désignées sous les noms de : *Thyroïdine*, *néphrine*, *ovarine*, *orchitine*, etc.

2° *Peptonisation des organes.*—A peu de distance l'un de l'autre et en se fondant sur des remarques de même ordre, M. Denaeyer, dans un Rapport présenté au Congrès pharmaceutique international de Bruxelles [1] (août 1897), et M. G. Maurange, à la Société de Thérapeutique de Paris (10 novembre 1897), ont proposé une méthode générale de préparation, très voisine l'une de l'autre, destinée à fournir des médicaments opothérapiques stables et actifs. M. Denaeyer recommande un procédé analogue à celui employé par Baumann dans ses recherches sur l'iodothyrine et le préconise pour tous les organes usités en organothérapie. On fait digérer pendant 6 heures à 40° l'organe pulpé dans un mélange ainsi préparé :

Organe.....	2000 gram.
Eau.....	3000 —
Acide chlorhydrique.....	9 —
Pepsine.....	30 —

Quand la digestion est terminée, porter à l'ébullition, neutraliser par le carbonate de soude, filtrer et évaporer à sec dans le vide.

D'après ce professeur, les produits ainsi obtenus contiennent les principes actifs des divers organes dont les propriétés thérapeutiques sont intégralement conservées. Comme les *albumoses* dominent dans ces produits, M. Denaeyer donne à ces médicaments le nom d'*albumose* suivi du nom de l'organe, par exemple : *Albumose orchitique*, *thyroïdienne*, *ovarique*, etc.

Desséchées dans le vide, les albumoses se présentent sous forme de *poudre* ou de *grumeaux* diversement colorés suivant l'organe

[1] *Médecine moderne*, 1897, pag. 615 (*Les albumoses thérapeutiques*).

dont elles proviennent. Solubles dans l'eau et dans l'eau glycérinée, elles présentent une odeur agréable. Elles *représentent en poids le dixième* (1/10e) du poids des organes traités.

Dissoutes dans l'eau glycérinée et filtrées au papier, elles fournissent des solutions limpides qui peuvent être passées à l'autoclave sans risque de coagulation. Ces diverses albumoses, d'après l'auteur, se *conservent facilement* à l'abri de l'humidité et permettent d'administrer facilement les agents opothérapiques.

M. Maurange[1], partant de ce principe que la digestion gastrique n'altère pas les propriétés des produits de sécrétion interne, chercha à peptoniser par les procédés habituels, indiqués au Codex, les organes qu'il voulait utiliser (corps thyroïde, ovaire, moelle osseuse, capsules surrénales). La préparation ainsi obtenue peut se conserver soit à l'état sirupeux avec addition d'une quantité égale de glycérine et d'alcool, soit à l'état sec. Pour désigner ces nouveaux produits, M. Maurange les nomme : *Peptovarine*, *peptothyroïdine*, *peptomédulline*, etc. Préparés au fur et à mesure des besoins, ils ont été parfaitement tolérés, même par des malades franchement dyspeptiques. On les administre incorporés soit à un vin pesant 10° ou à des confitures contenant 50 % de sucre. D'après 34 observations[2] recueillies par M. Maurange et suivies depuis plus d'un an, la peptonisation ne diminuerait en rien l'activité thérapeutique. L'efficacité de l'organe peptonisé resterait identique à celle de l'organe frais, et les conditions d'inaltérabilité seraient réalisées au plus haut degré par cette préparation[3].

On ne peut encore apprécier d'une façon documentée les préparations de MM. Denaeyer et Maurange. Elles semblent constituer un progrès sur les produits obtenus par les procédés antérieurement employés. Remarquons cependant que, en ce moment, la médication opothérapique la plus usitée est la médication thyroïdienne, or, toutes les fois que l'on peut donner la glande à

[1] Comm. Soc. de Thérapeutique de Paris. *Bull. de Thérap*, 1897, pag. 698.

[2] 9 avec le corps thyroïde peptonisé.
16 avec l'ovaire peptonisé.
7 avec la moelle osseuse peptonisée.
2 avec les capsules surrénales peptonisées.

[3] M. Catillon a proposé un procédé de préparation des substances actives du corps thyroïde consistant à soumettre ces glandes à l'action du suc pancréatique (*Bull. Soc. Thér.* Paris, 1897, et *les Nouveaux remèdes*, pag. 129, 1897). — V. aussi, dans la seconde partie de ce travail, le mode de préparation des capsules contenant la pulpe de glande thyroïde, fraîche, d'après le procédé de M. Vigier (*Bull. Soc. thérapeutique*, 11 décembre 1895).

l'état frais, c'est ce mode d'administration qui mérite la préférence. Cette opinion, que nous avons été l'un des premiers à défendre dans notre enseignement et dans les travaux de nos élèves[1], est aujourd'hui celle de presque tous les médecins. Cette réserve faite, en attendant que l'expérience permette de se prononcer sur la valeur des produits peptonisés, ceux-ci paraissent dès maintenant pouvoir être essayés, car la peptonisation facilite pour un certain temps la conservation des médicaments organiques[2]. M. Chassevaut pense qu'il y aurait avantage à faire prendre au malade non seulement le produit solubilisé, mais encore le résidu non digéré qui, d'après ses recherches personnelles, contiendrait la majeure partie du principe actif. Il estime toutefois, lui aussi, que les organes frais restent encore les meilleurs agents de la médication, tant que l'on n'aura pas isolé leurs principes spécifiques.

Enfin, mentionnons ici que les *Sucs* et *Extraits* préparés pour les injections hypodermiques sont aussi administrés par la voie gastrique.

Résultats généraux. — La substitution de l'ingestion alimentaire aux injections hypodermiques devait faciliter grandement les tentatives organothérapeutiques. Les communications d'Howitz, de Mackensie établissent, en effet, le point de départ d'une période nouvelle dans l'histoire de l'opothérapie. Cette seconde période surtout est marquée par le brillant développement de la médication thyroïdienne étudiée plus loin. Les effets sont moins nets et moins favorables avec les autres organes[3]. Nous ne ferons que signaler les principaux résultats, cette partie du sujet étant étudiée par notre co-rapporteur, M. le professeur de Cérenville.

[1] Mossé ; Congrès de Médecine. Bordeaux, 1895. J. Mordagne ; Thèse de Toulouse, 1895. Bories ; Thèse de Toulouse, 1896.

[2] Si les sucs digestifs ne font pas disparaître les propriétés thérapeutiques des organes, la différence des effets obtenus chez les animaux selon que l'on emploie l'injection ou l'ingestion du suc thyroïdien, montre, à notre avis, que la digestion gastrique ou l'absorption par le tube digestif atténue les effets de ces principes actifs. Résultat d'ailleurs, qui dans certains cas offre son utilité. A ce point de vue donc, la différence entre les toxines d'origine bactérienne et les produits des sécrétions internes ne serait pas aussi entière qu'on l'a dit.

[3] Voyez les Revues générales de Maubrac et Maurange (*Revue générale des sciences*, 1896). — Combe, *Introduction à l'organothérapie* (*Revue médicale de la Suisse romande* (1896), déjà citées. — Muselier ; *L'Opothérapie* (*Bull. général de thérapeutique* (nos d'août à octobre 1897).

Après la médication thyroïdienne, c'est *l'opothérapie surrénale* qui paraît avoir fourni — quoique celles-ci demandent à être encore mieux établies — les notions les plus utiles pour l'étude d'un chapitre de Physiologie et de Thérapeutique très peu connu. Quand Schaffer eut constaté que l'extrait de capsules surrénales mis à digérer avec le suc gastrique artificiel conservait les propriétés du suc normal, on fut amené à traiter les Addisonniens par l'ingestion de capsules surrénales fraîches.

La glande a été prescrite fraîche ou sèche.

La méthode d'administration conseillée par Dupaigne[1] et Langlois[2] consiste à donner dans le bouillon, les purées ou le pain azyme, une pulpe obtenue en râclant la capsule sectionnée en deux parties. La glande est choisie provenant de préférence du veau ou d'animaux très jeunes.

L'ingestion a permis d'obtenir dans plusieurs cas des résultats favorables ou encourageants, alors que les injections et les greffes avaient montré la grande toxicité de ces organes et rendu très suspecte l'opothérapie surrénale en raison du danger qu'elle créait. Les doses doivent être progressives; la moyenne pour les doses définitives serait de 1 à 3 gr. (Amélioration de poids, effacement de la pigmentation, diminution de l'asthénie. Dieulafoy, Chauffard, Langlois, Dupaigne, Hayem, Widal, Béclère[3]). Cependant, de même que les autres procédés d'administration, l'ingestion a pu être suivie d'accidents toxiques. Après une amélioration très marquée obtenue par l'ingestion de capsules surrénales en nature, continuée pendant un certain temps, alors qu'il paraissait guéri, un malade de Schilling[4] est mort brusquement en 6 heures avec des symptômes d'un empoisonnement aigu. Le même accident fatal est survenu chez la malade de Barth, morte subitement au Vésinet, 10 jours après avoir quitté l'hôpital, très

[1] *Opothérapie chez les Addisonniens*, thèse de Paris, 1896.

[2] Langlois ; *L'Opothérapie dans la maladie d'Addison* (*Presse médic.* 1896, pag. 481).

[3] L'observation du malade de Béclère, déjà citée par Langlois et Dupaigne, a fait l'objet d'une intéressante communication de ce savant médecin et d'une discussion à la Société médicale des hôpitaux, alors que ce Rapport était déjà terminé. A ce moment, ce qui donne une importance très grande à l'observation de M. Béclère, l'amélioration du malade persistait depuis trois ans. Hayem, Widal n'ont pas vu l'amélioration obtenue par eux, persister aussi longtemps (*Soc. méd. des hôp.*, 24 février 1898).

[4] *Münch med. Woch.*, 16 février 1897 (*Presse méd.*, 1897, pag. 164).

améliorée. On ne doit pas oublier, en présence de ces accidents, qu'une grande prudence s'impose, qu'il y aurait sans doute avantage à interrompre fréquemment une médication, qui doit être continuée très longtemps, comme les autres médications opothérapiques. On peut se demander, en effet, si les lésions anatomiques rapides et si l'altération plus ou moins grave de la santé survenant progressivement après les injections intra-veineuses d'extraits organiques (Brown-Séquard et d'Arsonval) ne se produisent pas aussi quand l'ingestion prolongée sans interruption maintient dans le sang une forte proportion de toxalbumines ingérées avec les glandes à sécrétion interne. Il y aurait enfin à savoir s'il ne faudrait pas encore diminuer les doses, surtout quand l'on prescrit les glandes d'animaux jeunes, qui sont plus actives.

L'extrait de glande surrénale employé en oculistique se serait montré un excellent astringent et hémostatique (Bates. Dor.).

La *glande pituitaire* a amené l'amendement des symptômes dans l'acromégalie (Marie et Marinesco)[1] MM. Brown-Séquard et d'Arsonval avaient conseillé de donner cette glande en même temps que le thymus et la moelle osseuse dans cette maladie. Dans l'épilepsie, l'hypophyse du bœuf, expérimentée par MM. Mairet et Bosc[2] en injections ou ingestion chez 21 épileptiques, à la dose d'une en 24 heures, auraient plutôt eu pour effet d'augmenter le nombre des attaques, contrairement à ce que l'on pouvait espérer après les expériences de Vassale, Gley, Marinesco. L'ingestion répétée de cette glande aurait eu, de plus, pour effet de déterminer des *accès délirants*, 3 ou 4 jours après le commencement de la médication. Elle semble donc, au moins chez les prédisposés, produire des accidents nerveux, exigeant la prudence.

Le *thymus* a atténué les symptômes du goître exophtalmique (D. Owen[3], Salis Cohen[4], Todd[5], Blondel)[6] et même amené la guérison dans un certain nombre de cas après traitement prolongé, sans déterminer d'accidents. Murray, qui a donné ce trai-

[1] *Soc. méd. hôpitaux*, Paris 1895, pag. 715.

[2] *Soc. de Biol.*, 1896, pag. 347.

[3] *Brit. med. Journ.*, octobre 1896, pag. 1027.

[4] *Journ. Am. med. Ass.*, 1897, 10 juillet 1897. R. S. M. L., pag. 502.

[5] *Br. med. J.*, juillet 1896, pag. 195.

[6] Communication écrite.

tement dans 20 cas de maladie de Basedow, n'a constaté qu'une amélioration de l'état général ; il y a d'ailleurs à noter le fait de la persistance fréquente du thymus dans le goître exophtalmique.

L'ingestion du thymus ne semble pas de nature à provoquer des accidents. Cependant, à titre de renseignement, rappelons l'action exercée sur le cœur par l'injection dans la circulation d'extrait de cet organe (abaissement de la pression, rapidité du pouls, agitation, collapsus, dyspnée, mort si les doses sont fortes). Swehla[1] qui a fait ces expériences pense que l'asthme thymique, la mort par le thymus chez les enfants peuvent être regardés comme le résultat de l'hyperthymisation.

Blondel[2] a obtenu de bons effets de l'ingestion de thymus dans le traitement de la chlorose des jeunes filles.

Le Pancréas, par ingestion, tout comme en injections et en lavements, s'est souvent montré un remède infidèle. Quelques auteurs et non des moins autorisés, croient l'opothérapie pancréatique vouée à un échec certain dans le diabète et particulièrement dans le diabète maigre. Cependant il a été permis dans quelques cas de constater de vraies améliorations (Mackenzie, Vanni[3], Ausset[4], Lissen[5], etc.). Sur 4 cas de diabète traités par le pancréas de mouton, M. de Cérenville[6] n'a pas obtenu de résultats, mais chez un cinquième malade dont il rapporte l'observation, la médication à plusieurs reprises a amené un fléchissement très marqué de la glycosurie. Dans 2 cas de diabète maigre que nous avons traités pendant un certain temps par l'ingestion de pancréas de veau très peu cuit (20 à 30 gr. par jour, à prendre en deux fois au moment des repas), nous n'avons pas obtenu de modification bien sensible. Toutefois, dans le premier cas, nous avons constaté une augmentation de poids, et la glycosurie, quoique très élevée, a été un peu moindre qu'auparavant. Dans notre second cas, une analyse, faite quelques jours après le début du traitement pancréatique, a permis de constater une légère

[1] *Wiener med. Blatter*, n° 16, 1896. R. S. M. IL , pag. 523.

[2] *Soc. de Thérap. Paris. Revue de Thérap. médic.-chirurg.*, 1897, pag. 259 et Communication écrite.

[3] Il Morgagni, 1895. Vol. I, pag. 470.

[4] Congrès de Bordeaux, 1895, pag. 912.

[5] *Médecine moderne*, 1896, pag. 34. Annexes. *Presse méd.*, pag 24.

[6] *Revue méd. Suisse romande*, 1895 pag. 659.

diminution de la glycose, alors que depuis un certain temps le sucre était toujours en progression croissante ; l'état des forces a semblé légèrement relevé pendant quelques jours, mais cette amélioration ne s'est pas maintenue et la diurèse a augmenté. Dans ce cas, nous devons encore enregistrer, à l'actif peut-être de l'opothérapie pancréatique, le fait d'une notable augmentation de la glycosurie, dès la première analyse pratiquée quelques jours après la cessation de l'ingestion du pancréas (six jours). Nous n'avons pas besoin de rappeler ici que les modifications du taux de la glycosurie, quelque importance que l'on accorde à ce symptôme, ne peuvent donner, considérées isolément, une idée suffisante des modifications de la maladie. Chez nos deux malades, il n'y a pas eu de dégoût, la médication a été bien supportée. Elle avait été maintenue pendant 2 mois chez le second malade.

De quelles causes dépendent le succès relatif ou l'échec dans la médication pancréatique du diabète? Il reste encore à le préciser. Quoi qu'il en soit et sans nous faire grande illusion sur les résultats qu'il est permis d'espérer dans un trouble de la nutrition aussi profondément grave que le diabète maigre, nous estimons que l'ingestion du pancréas très peu cuit, provenant d'un animal sain, peut être essayée et continuée si, ce qui arrive souvent, le malade l'accepte sans dégoût.

La RATE et la MOELLE OSSEUSE données ensemble ou isolément se sont montrées de bons agents thérapeutiques dans certains cas d'*anémie* ou d'*anémie perniciense* (Danforth, Fraser, Cohnstein) et dans le *paludisme* (Cousin, Brémand[1] (de Brest), Criztmann : 50 gr. de rate de bœuf hâchée et 10 gr. de moelle osseuse délayée dans un jaune d'œuf). Mais dans de nombreux cas on n'aurait pas constaté cette efficacité. L'ingestion de poudre ou extrait de rate, après la splénectomie, a été suivie d'effets favorables.

L'extrait de REIN, préparé d'après la méthode de Knoll (*rénadène*) aurait donné à Schiperovitsch[2] de surprenants succès dans 35 cas de néphrite chronique avec albuminurie, succès dont il est permis de demander la confirmation avant de se prononcer, car l'on ne les retrouve pas dans d'autres auteurs. Quelques médecins (Dieulafoy, Teissier, Caubet) auraient cependant constaté une rémission *temporaire* des symptômes urémiques après l'injection de néphrine. Pour apprécier la valeur des améliorations obtenues par l'opothé-

[1] Cité par Brunet (Thèse de Bordeaux, 1896-97, nº 38).

[2] Cité par Combe.

rapie il faut avoir présent à l'esprit 1° que l'intoxication urémique même grave offre parfois des rémissions spontanées 2° que les ressources de la thérapeutique ordinaire offrent souvent dans l'urémie une réelle efficacité.

MM Mairet et Bosc [1] ont donné à 20 épileptiques — antérieurement soumis au traitement par le bromure et le borate — un extrait glycériné du rein de porc, à la dose de deux cuillerées par jour, suivant la méthode suivie par M. Bra [2]. Contrairement à ce que laissait espérer la statistique de M. le Dr Bra (6 succès sur 8), ils ont constaté l'inefficacité absolue de ce traitement.

L'*ovaréine* (de Merck) employée dans la chlorose, ainsi que les *ovaires* (de brebis) et les injections d'extrait ovarien, ont permis à MM. Spillmann et Etienne [3] d'améliorer des chlorotiques et de voir se rétablir la menstruation ; mais il est à noter qu'une faible dose d'ovaréine entraînait une élévation de la température, des douleurs de rein et des troubles gastriques. L'ovaréine donne de bons résultats dans les perturbations psychiques ou nerveuses consécutives à l'ovariotomie et à la ménopause (Régis, Mainzer, Mond, Choback, Muret, Landau, Jayle [4], Lissac [5]). D'ailleurs, les troubles de la ménopause post-opératoire ou naturelle sont, en général, très heureusement modifiés par l'extrait d'ovaire. Les cas sont actuellement assez nombreux. Dans une statistique récente de Jacobs [6] portant sur 51 cas d'affections diverses traitées par l'ingestion d'ovarine (chez plusieurs 0gr,20 par jour dans du vin), les femmes atteintes de ces troubles auraient surtout retiré un bénéfice réel de l'opothérapie puisque, sur 50 cas, il y aurait eu 48 améliorations réelles ou guérisons sans troubles toxiques. Aussi cet auteur conclut-il que : « L'hypofonction de la glande ovarienne, opératoire ou non, a immédiatement comme résultante dans l'organisme une hyperexcitation nerveuse générale qui se traduit par toute la série des symptômes que l'on réunit sous l'étiquette de troubles de la ménopause. L'extrait ovarien, dans ces cas, présente en quelque sorte la valeur d'une thérapeutique qui vient améliorer les manifesta-

[1] Mairet et Bosc ; *Bull. Soc. Biol.*, 1896, pag. 350.

[2] *Action de l'extrait rénal dans l'épilepsie* (*Soc. Biol.*, 1895, pag. 591).

[3] Congrès de médecine interne. Nancy, 1896, pag. 453.

[4] *Presse médicale*, 1896, pag. 221 et 437.

[5] Thèse Paris, n° 320, 1895-1896 et *Gaz. hebdomad.*, 1896, pag. 1093.

[6] *La Policlinique*, 1896, n° 23. *Presse méd.* 1897, pag. 92. *Journal d'accouchements de Liège*, 1897, pag. 209. *Presse médic.*, vol. II, pag 203, 1897.

tions générales de l'état génital ». L. Seeligmann [1] a obtenu aussi des résultats très favorables par l'emploi des tablettes d'ovarine, dans les cas d'insuffisance de suppression de la fonction ovarienne. Trois fois il a vu les troubles basedowiens associés aux troubles utéro-ovariens disparaître sous l'influence de cette médication. Il pense que les ovaires contiennent une substance iodée, peut-être analogue à l'iodothyrine.

Poumons. — Essayée d'abord avec succès par MM. Demons et Binaud dans un cas d'ostéopathie hypertrophiante pneumique, l'efficacité de l'opothérapie pulmonaire — jadis si en faveur — vient d'être étudiée dans une très intéressante thèse faite sous la direction de M. le professeur Arnozan (de Bordeaux) par son élève M. Brunet (décembre 1896).

Le suc pulmonaire préparé suivant la méthode de Brown-Séquard n'est toxique pour l'animal qu'à dose élevée (1/22 de son poids). Il ne provoque aucun effet nuisible sur l'homme sain. 10 centim. cubes donnés par voie stomacale ou 5 centim. cubes par injection hypodermique produisent les mêmes effets favorables dans les affections pleuro-pulmonaires, en particulier dans la bronchite chronique et la tuberculose. L'expectoration se modifie notablement et dès les premiers jours diminue, devient plus fluide, moins purulente. Chez les tuberculeux, il peut survenir un ou deux crachats rosés sans gravité; la toux, l'oppression, se modifient favorablement, enfin l'état général se relèverait, d'où augmentation de poids [2].

La conclusion de l'auteur est très favorable. Peut-on espérer qu'elle sera confirmée par l'expérience ? Les observations de Grande [3] et de Grasset (de Nogent) [4], sans permettre encore des conclusions fermes à cause du trop petit nombre de faits recueillis, paraissent indiquer aussi que l'opothérapie pulmonaire pourrait exercer une influence bienfaisante sur la marche de certaines affections du poumon et atténuer leurs manifestations symptomatiques. La tuberculose, malheureusement, défie bien des efforts parce qu'elle germe sur un terrain appauvri, souvent prédisposé.

[1] *Allgem. med. Central Zeitung* (1897-98). Cité in *Médecine Moderne*, 1898, Annexes, pag. 162.

[2] V. aussi *Bull. Soc. Biol.* 7 janvier 1897.

[3] *Opothérapie pulmonaire* (*Riforma medica*, février 1897. *Presse méd.*, 1897, pag. 152).

[4] *Pulmothérapie* (*Médecine moderne*, 1898, pag. 24).

Le suc pulmonaire, *préparé avec tout le soin nécessaire*, d'après les indications d'Arnozan, Ferré Brunet, sera-t-il un des médicaments destinés à relever l'état général et local ? On ne peut que le souhaiter. Dans tous les cas, les résultats de nos confrères de Bordeaux méritaient de n'être pas passés sous silence.

D'autres essais opothérapiques ont été faits avec divers organes pour soutenir les fonctions d'organes similaires insuffisants. Prostate (Reinhert, Bazy), corps ciliaires (Dor), muscles, cartilages, cœur, ganglions lymphatiques, etc. Les observations publiées, encore très peu nombreuses, ne permettent pas d'émettre un avis à leur sujet. Dans ces tentatives inspirées par le désir de soulager et guérir, les médecins ne doivent pas perdre de vue que, si les organes ont des propriétés antitoxiques et vivifiantes, les extraits organiques contiennent aussi des substances dangereuses.

Marcinowski[1], ayant donné à un malade âgé de 60 ans, atteint de rétention urinaire, quelques tablettes d'extrait prostatique, vit se développer des accidents nerveux assez sérieux : perte d'équilibre, vertiges, obnubilation, ataxie, qui disparurent 48 heures après la cessation de la médication. Celle-ci, d'ailleurs, n'avait produit absolument aucun effet sur la rétention d'urine.

Ces inconvénients seraient moindres assurément, si on parvenait à découvrir et isoler les principes actifs des sécrétions internes et déterminer les propriétés comme on l'a fait pour les alcaloïdes d'origine végétale. Mais nous savons que sur ce point nos connaissances sont encore peu avancées.

IV.

Recherche du principe actif des sécrétions internes.

Comment expliquer les effets des agents opothérapiques? Schiff était porté à penser que l'efficacité de la greffe thyroïdienne était due à la substance de la glande et, par suite, qu'il s'agissait là, d'une action chimique. Opposé à l'hypothèse de l'existence d'un ou plusieurs principes chimiques tenant sous leur dépendance la sécrétion interne testiculaire, Brown-Séquard défendit l'opinion que les injections de liquide orchitique produisaient deux ordres d'effets bien distincts : 1° des manifestations d'ordre purement

[1] *Zur organthérapie* (*Berl. Kl. Woch.*, novembre 1896). R. S. M., 1897, vol. L, pag. 91.

dynamique, résultant d'une augmentation de puissance du centre cérébro-spinal et, dans une mesure moindre, de tout le reste du système nerveux ; 2° des changements organiques dus à l'introduction dans la circulation, par l'extrait testiculaire, d'éléments rénovateurs favorisant la formation de nouvelles cellules ou l'amélioration de cellules anciennes.

Poehl, au contraire, attribuait comme on sait, l'activité du liquide testiculaire, et même celle de tous les extraits organiques, à la *spermine*. La solution du problème n'était pas sans offrir quelques difficultés car les liquides injectés étaient de composition très complexe.

« L'activité des extraits tient, dit M. A. Gautier, à trois ordres de substances contenues dans les sécrétions et sucs de diverses glandes : 1° Matières protéiques en partie peptonisées ; 2° corps amidés ou alcaloïdiques, témoins d'une digestion cellulaire plus avancée ; 3° ferments spécifiques secrétés par les cellules propres de chaque glande. Si l'on commence à connaître plus ou moins, suivant les cas, l'action en bloc des sucs de chaque organe, on ne sait généralement pas quels sont, chimiquement, ses multiples facteurs [1] ».

La solution proposée par Poehl avait une portée plus générale que l'explication de l'efficacité du liquide testiculaire. Aussi devons-nous dire quelques mots de la *spermine* et de la théorie édifiée sur les réactions chimiques de ce corps, sur sa présence dans la plupart des organes et humeurs de l'économie.

Spermine [2]. — Cette base, trouvée par Schreiner dans le sperme et dont Poehl a démontré la présence dans les testicules, la prostate, les ovaires, le corps thyroïde, le thymus, le pancréas, la rate, le sang, les leucocytes, sans être un oxydant normal, faciliterait, d'après ce professeur, les oxydations intra-organiques. Injectée sous forme de chlorhydrate de spermine, elle provoque une augmentation des leucomaïnes urinaires avec diminution de l'urée, bientôt suivie d'une diminution des leucomaïnes et d'une augmen-

[1] *Les toxines microbiennes*, pag. 463.

[2] *Action physiologique de la spermine*. Interprétation de ses effets sur l'organisme (C. R. de l'Ac. des Sciences, 1892. CXV, pag. 120, CXVI. pag. 518.) *Einwirkung des spermins* (*Zeitschrift f. Klinik méd.* XXVI. Heft. pag. 2), 1894. *Die Immunität und Immunisation théorie* (*Deutsch méd. Woc.* 1895). V. aussi A. Gauthier ; *Les toxines microbiennes*, 1896, pag. 285, 358. Patchenko ; *Notes sur la spermine de Poehl. Tribune méd.*, 1897, pag. 350.

tation de l'urée. A l'état normal, le rapport de l'azote uréique à l'azote total est comme 87 est à 100 ; après l'action de la spermine, ce rapport deviendrait, d'après Poehl, 96 %. La spermine agirait donc comme un ferment d'oxydation. Or, l'oxydation facilite la défense contre les auto-intoxications naturelles et les intoxications microbiennes, infectieuses, en atténuant les toxines, quelle que soit leur origine, et favorisant leur élimination.

L'existence de la spermine dans les organes les plus divers, surtout dans les leucocytes, expliquerait la possibilité d'obtenir des effets d'invigoration générale avec différents extraits organiques.

Les observations de Tarchanoff, Maximowitch, Senator, Victoroff, Joffroy, Weljaminoff, etc., ont paru d'abord confirmer cette manière de voir. La spermine injectée à petites doses, sous forme de chlorhydrate de spermine, a semblé exercer une action dynamisante sur le système nerveux et une action tonique sur la nutrition générale. Injectée à la dose de 5 à 15 centigrammes sous la peau, la spermine ferait encore sentir son action dix à 15 jours après la cessation des injections.

Dans nombre d'affections nerveuses (hystérie, neurasthénie, tabes, épilepsie); dans quelques troubles de la nutrition (diabète), les injections de chlorhydrate de spermine ont donné de bons résultats. Il en a été de même de l'emploi de la spermine à titre préventif dans quelques opérations chirurgicales graves. Mais la spermine perdrait son efficacité quand elle passe à l'état insoluble ou presque insoluble (phosphate de spermine), ce qui aurait lieu facilement chez les chlorotiques, les phtisiques, et d'une façon générale, chez tous les malades dont le sang tend à s'acidifier, ou qui éliminent une abondante quantité de phosphore à l'état acide.

La théorie de Poehl était séduisante. Elle offrait l'avantage de présenter une explication générale de phénomènes paraissant contradictoires au premier aspect et de relier à un même processus biochimique la genèse de la défense de l'organisme par les humeurs (sérothérapie) ou par les tissus (opothérapie).

Mais elle a été très vivement discutée et contestée dans son principe même comme dans ses applications. C'est ainsi que quelques médecins n'ont obtenu aucun effet par les injections de spermine. D'autres (Ewald, Senator, Golscheider)[1] ont nié son action chez les anémiques, les goutteux, les diabétiques ou n'ont voulu voir dans les effets obtenus qu'un résultat de la suggestion.

[1] Cités par Maubrac et Maurange.

Babes, dans un travail récent[1] intitulé : *Que sait-on sur la spermine?* arrive à des conclusions qui infirment certaines assertions de Poehl. D'après cet auteur, la spermine est surtout un agent d'oxydation ; elle n'est active que sous sa forme dissoute. Mais la spermine dérive de la nucléine, qui provient elle-même presque exclusivement de la destruction des leucocytes[2] ; aussi cette destruction règle-t-elle la production de la spermine. La nucléine se dédouble à l'état d'alcalescence normale du sang en corps xanthiques et en spermine active dont la présence a pour résultat d'oxyder les produits intermédiaires et de les amener à l'état d'urée, forme sous laquelle ils sont éliminés. Lorsque l'alcalinité du sang est diminuée, il se forme du phosphate de spermine inactif ; les produits intermédiaires non oxydés favorisent alors les auto-intoxications.

Le problème chimique et physiologique est reculé. Il resterait à préciser quel rôle jouent la nucléine et la spermine dans les extraits organiques où elles existent simultanément. D'autant plus que les recherches d'Horbaczewski, Richter, Stadthagen,

[1] Babes ; *Was weiss man über spermine* (*Ther. Mon.*, nos 1 et 2, 1896. R. S. M., 48, pag. 57).

[2] Les nucléines, protéides phosphoriques constituent la matière principale des noyaux cellulaires. Elles jouent un rôle très actif et peut-être prépondérant dans les procès chimiques qui donnent à une cellule ou à un tissu déterminé les propriétés physiologiques qui lui sont propres. La plupart des réactions biochimiques provoquées par les globules blancs pourraient être attribuées aux nucléo-albumines de leurs noyaux (Hugounenq ; *Chimie physiologique*, 1897, pag. 29).

En France, la nucléine, essayée par Germain Sée (*Ac. de méd.*, 9 mai 1893), n'a guère été employée comme médicament. Elle se présente sous forme de poudre incolore ou jaunâtre, extraite des noyaux des cellules de la pulpe splénique, de la levûre de bière, etc. Son usage s'est plus répandu en Allemagne, en Amérique et en Angleterre (V. Jaughan ; *The nuclein et nuclein Therapy Journal of the amer. med. Assoc.* 2 juin 1894. R. S. M., vol. XLIV, pag. 469 ; Mourek ; *Klinische Beitrage sur Lehre von der Wirkung des nucleins*, 1893. R. S. M., vol. XLIII, pag. 486). L'ingestion ou l'injection de nucléine sous-cutanée augmente le nombre des leucocytes ; cette augmentation, variable suivant les individus pour une même dose de nucléine, commencerait dès la 3e heure après l'injection et cesserait après la 48e (Vaughan). Son utilité thérapeutique résulterait de cette leucocytose. Il est curieux de voir revenir sous cette forme plus tangible l'hypothèse que Brown-Séquard avait formulée, en disant que le suc orchitique peut devenir l'origine de la formation d'éléments cellulaires. Le liquide orchitique contient en effet de la nucléine et de la spermine. Les nucléines, d'après G. Sée, auraient encore comme effet de dévoiler les inflammations latentes, en développant une leucocytose intense ; mais ce point est en dehors de notre sujet.

Weintraud[1] ont montré que l'introduction de la nucléine ou des sels nucléiniques dans l'économie par ingestion ou injection peuvent modifier sensiblement la teneur des urines en acide urique, en xanthine, en hypoxantine, etc.[2]

Il ne peut s'agir, dans un rapport comme celui-ci, d'entreprendre la discussion des questions complexes que nous venons de toucher et sur lesquelles physiologistes et chimistes réservent encore leur opinion. A l'occasion du Congrès international de Moscou, Poehl a demandé de reprendre l'enquête qu'il avait sollicitée une première fois sur l'efficacité de la spermine. Nous avons donc cherché à montrer comment la question s'était transformée depuis l'époque où le professeur de Saint-Pétersbourg avait communiqué sa première note à l'Institut. Elle doit être envisagée maintenant sous un aspect différent.

D'ailleurs, pour arriver à saisir le mécanisme d'action des extraits organiques en général, il faut non seulement tenir compte, comme nous venons de le voir, des nucléines et de la spermine d'une part, des leucocytes de l'autre, mais il faut, de plus, avoir égard à ce fait que les tissus contiennent des matières coagulantes directes ou indirectes, des ferments oxydants (Bertrand, Abelous et Biarnès, Jaquet, etc.), saponifiants (lipase d'Henriot) dont l'action se fait sentir sur l'organisme dans lequel on les porte. La présence de ces ferments dans le sang et dans divers tissus expliquerait jusqu'à un

[1] *Berl. klin. Woch*, 1895 et *Rev. internat. de Ther. et Pharmacol.*, 1895, pag. 230. M. Weintraud, ayant fait prendre à un adulte, comme aliments azotés, des matières riches en nucléine (1 1/2 livre à 2 de thymus de veau par jour), a constaté : 1° que la nucléine s'absorbe très bien par la muqueuse intestinale ; 2° que l'usage d'aliments riches en nucléine entraîne une augmentation constante et très prononcée d'acide urique. Rappelons que, pour Horbaczewski, l'acide urique est un produit de la désassimilation des leucocytes et qu'il existe un rapport constant entre l'excrétion de l'acide urique et la richesse du sang en leucocytes. L'excrétion de l'acide urique, d'après cette théorie — qui a gagné du terrain, quoiqu'elle ait trouvé de nombreux contradicteurs, — ne serait pas aussi directement en rapport qu'on le croyait auparavant, avec la richesse plus ou moins grande de l'alimentation en albuminoïdes, insuffisamment oxydés dans l'économie. L'alimentation influencerait cependant l'excrétion de l'acide urique, par voie indirecte, en modifiant la richesse du sang en leucocytes.

[2] Les *nucléines* traitées par les acides dilués se dédoublent en donnant des dérivés azotés et des *acides nucléiniques*, qui diffèrent suivant la nature des nucléïnes primitives. Ces *acides nucléiniques* sont dédoublés à leur tour par l'acide sulfurique faible en acide phosphorique ou métaphosphorique et en *bases de la nucléine*, xanthine, hypoxanthine, guanine, adénine, formées ensemble ou séparément, suivant les cas (Liebermann, Hugounencq).

certain point les effets communs ou très analogues observés après l'emploi d'extraits d'organes différents. La spécialisation des effets de chaque organe en particulier résulterait de l'action des agents ou ferments spécifiques coexistant avec les autres éléments actifs dans la sécrétion interne.

La connaissance de ces ferments spécifiques hâterait la solution du problème au point de vue de la physiologie générale comme au point de vue des applications pratiques de l'opothérapie. Mais à cet égard la question est encore bien peu avancée. Si nous faisons abstraction des résultats obtenus par MM. Gilbert et Carnot avec l'*hépatéine*, principe actif qu'ils ont retiré du foie, et dont nos collègues doivent s'occuper dans leur rapport, les recherches ne paraissent avoir donné quelques résultats positifs que pour la thyroïde[1]. Les travaux de Vermehren, Notkin, Baumann, Fränkel, Baumann et Ross ont permis d'isoler diverses substances que l'on regarde généralement, malgré que la preuve n'ait pu être complètement faite, comme les principes spécifiques de la glande. Afin de ne pas scinder le sujet, nous parlerons de ces substances (thyréoïdine de Vermehren ; iodothyrine de Baumann ; antitoxine de Frankel ; thyréoïdine et thyroprotéide de Notkin) dans le chapitre réservé à l'étude de la médication thyroïdienne.

V.

Mode d'action des agents opothérapiques.

Pouvons-nous aborder ici la question du processus intime par lequel les agents opothérapiques réalisent l'amélioration qu'ils entraînent dans nombre de cas? Nous ne croyons pas qu'on puisse donner encore l'explication définitive. Nous ne connaissons pas, en effet, les ferments ou principes chimiques auxquels les extraits organiques doivent leur action spécifique. Il n'est donc pas possible de fournir une démonstration reposant sur des bases solides ou des preuves suffisantes. Cependant on peut essayer de grouper, relier les faits acquis et les notions qui s'en dégagent. L'analyse

[1] Poehl aurait aussi extrait le principe actif des ovaires sous forme d'une poudre facilement soluble dans l'eau tiède et désignée sous le nom d'*opoovarine*. Une partie correspondrait à 10 parties de substance ovarienne fraîche (*Journal russe de chimie médicale*, 1896 ; 15-16 cité in l'*opothérapie ovarienne* (Médecine moderne, pag. 162. Annexes, 1898).

des phénomènes recueillis par l'observation amène à penser que les organes à sécrétion interne exercent un rôle *antitoxique* manifeste et une *influence profonde sur la nutrition*. Les modifications survenant dans les échanges de la matière lorsque certains de ces organes sont fonctionnellement excités, diminués ou supprimés, ou bien lorsque l'on restitue à l'économie les sécrétions internes qui lui font défaut témoignent dans ce sens.

La théorie de M. Bouchard sur le mécanisme de l'action des médicaments d'origine animale, théorie que nous avons rappelée en commençant cette étude, paraît être, dans l'état actuel de nos connaissances, celle qui est le mieux en harmonie avec les faits acquis. L'enchaînement des phénomènes serait le suivant : Les *sécrétions internes*, variables suivant l'organe dont elles proviennent, sont les premiers produits du dédoublement nutritif de nos cellules. Reçues après leur désassimilation par le milieu nourricier qui entoure les cellules [1], ces substances (toxalbumines) sont entraînées dans la circulation générale. Portées dissoutes au contact des autres éléments de nos tissus, elles les impressionnent chacune à leur manière, d'après leur individualité propre pour les substances spécifiques, ou exerçent sur elles une sorte d'excitation d'ordre général. On peut admettre que les produits de certains organes exercent plus facilement leur action sur certains groupes cellulaires, établissant ainsi une *corrélation*, une parenté qui se manifeste pendant la vie normale et s'accuse d'une façon morbide pendant le dérangement de la santé.

Les produits de sécrétion interne agissent par action chimique ou à la manière des ferments. Ils font sentir leur effet sur le système nerveux central. Les réactions nerveuses qu'ils suscitent jouent un grand rôle dans les phénomènes trophiques et autres, mais ils impressionnent aussi, directement, sans réflexe obligé du système nerveux, les cellules de divers organes au contact desquelles le sang les apporte. C'est ainsi que Mironow [2], après avoir sectionné, chez deux chèvres pleines, tous les nerfs qui se rendent à la mamelle, a vu se produire la sécrétion lactée aussitôt après la

[1] Les très intéressantes constatations histologiques de Renaut (Congrès des aliénistes, Bordeaux, 1895) tendent à faire admettre que, dans les lymphatiques, les produits de sécrétion interne du corps thyroïde subissent une sorte d'élaboration qui leur enlèverait une partie de leurs propriétés excitantes. Celles-ci se retrouveraient avec toute leur activité lorsque ces produits passent directement dans le sang, les voies lymphatiques étant en partie fermées, comme cela s'observe dans le goitre exophtalmique (Renaut, Ballet).

[2] *Archives de Biologie*. Saint-Pétersbourg, 1895, tom. III, pag. 353.

parturition. La corrélation entre l'utérus et la mamelle ne serait donc pas le résultat d'une excitation partie de l'utérus et réfléchie par les centres nerveux sur l'appareil sécréteur de la mamelle. Elle résulte « probablement de modifications chimiques qui se produisent dans les sucs de l'organisme animal. »

Les centres nerveux périphériques (ganglions) peuvent être impressionnés comme le système nerveux central. Parmi les phénomènes provoqués directement ou secondairement par les sécrétions internes, il faut mettre, à côté des troubles nerveux, l'excitation des vaso-moteurs. De là, constriction ou dilatation des petits vaisseaux, augmentation ou diminution de la pression artérielle. Cette action variable des sucs organiques sur la vaso-motricité les a fait diviser en deux catégories, suivant qu'ils déterminent l'augmentation ou la diminution de la tension artérielle (Oliver et Schäfer[1], Haskovec[2], Livon[3]).

Enfin les extraits d'organes possèdent une action anticoagulante plus ou moins évidente, et cette propriété entraîne — nous le verrons plus loin — des modifications très importantes dans les échanges de la matière. Il est donc probable que les sécrétions internes ou les extraits organiques ont un mode d'action très complexe. Nous savons déjà qu'ils introduisent dans la circulation des ferments oxydants, saponifiants (lipases) et des nucléines qui entraînent une leucocytose analogue à celle qu'on détermine expérimentalement en injectant des nucléines sous la peau (Ames et Huntley)[4]. Or nous avons vu dans le chapitre précédent l'importance des produits de la destruction des leucocytes, ainsi formés en plus grand nombre (spermine, produits xanthiques, etc.).

L'action des toxalbumines des sécrétions internes se rapproche de l'action des antitoxines des sérums thérapeutiques. Elles agissent à très faible dose. Si on les injecte en quantité plus ou moins élevée, et surtout si leur usage thérapeutique est continué ou fréquemment renouvelé, elles peuvent déterminer diverses lésions anatomiques analogues à celles que Alonzo[5], Rosenblatt[6]

[1] *On the physiological action of pituitary Body and certain other glandular organ. Journal of Phys.*, tom. XVIII, pag. 277, 1895.

[2] Cité par Gley.

[3] Société de Biologie, janvier 1898.

[4] *The nature of the leucocytosis produced ley nucleinic acid.* (*Journ. Am. med. As^n.*, 4 sept. 1897. R. S. M., 1898, vol. LI, pag. 72).

[5] Alonzo ; *Riforma medica*, 2 juin 1891. *Gaz. hebd. Paris*, n° 34, 1891.

[6] Rosenblatt ; *Sur les causes de la mort des animaux thyreoïdectomisés* (*Arch. de Biol. de Saint-Pétersbourg*, III, pag. 57, 1894).

etc. ont constatées chez les animaux éthyroïdés. Ces auteurs ont trouvé des lésions des reins qu'ils attribuent à l'irritation causée par l'élimination de la toxine accumulée dans l'économie par suite de la suppression de la thyroïde. D'autre part, Pisenti[1] a décrit une lésion lacunaire de la moelle résultant d'un processus lent chez des animaux ayant succombé longtemps après la thyroïdectomie. C'est là une notion qu'on ne devrait pas perdre de vue dans les tentatives de traitements opothérapiques. On peut craindre, en effet, si on dépasse le but, de laisser en excès dans l'économie des antitoxines et toxines dont l'action peut être préjudiciable à certains éléments cellulaires.

Enfin, on a constaté que les sécrétions internes (suc thyroïdien, surrénal etc.), gardent en grande partie leur activité quand on les administre par ingestion. L'ingestion peut être même préférable à l'injection hypodermique, qui porte très vite et sans grande modification les substances actives des organes dans la circulation. Ces deux ordres de faits amènent à penser que souvent il y aurait avantage à prescrire des doses plus faibles, surtout au début, à les espacer, et que, si l'ingestion réussit mieux, c'est qu'en somme ces produits (toxabulmines) doivent être atténués par la muqueuse des voies digestives, qui a la propriété de modifier les toxines d'origine animale comme elle modifie celles d'origine bactérienne[2].

Telle est, à l'heure actuelle, la théorie qui nous paraît devoir être acceptée. Elle rend compte des faits observés, montre l'analogie entre le mode d'action de la sérothérapie et celui de l'opothérapie. Elle autorise de plus certaines déductions pratiques fixant l'attention sur la pathogénie de quelques accidents sans doute évitables.

[1] *Di una lesione del sistema nervose centrale negli animali stiroïdati*, 1893. *Arch. de Phys.*, 1894, pag. 187.

[2] Charrin ; *Action des sucs digestifs sur les poisons microbiens* (*Arch. Physiol.*, janvier 1898). — Il est permis de déduire des travaux de Renaut, sur les modifications du suc thyroïdien dans le Basedowisme, que cette atténuation des effets irritants ou toniques se manifeste aussi quand les produits de sécrétion interne parviennent dans le sang après avoir traversé les vaisseaux lymphatiques.

VI.

Suppléances fonctionnelles. — Sécrétions internes et corrélation physiologique. — Extension des applications de l'opothérapie.

D'après les hypothèses qui se sont d'abord présentées à l'esprit pour expliquer le mécanisme des effets obtenus, au laboratoire comme au lit du malade, par la suppression ou la restitution des organes à sécrétion interne, on a proposé de classer ceux-ci, un peu artificiellement il est vrai, en deux groupes.

Le premier comprend les organes — ce sont généralement des glandes — qui modifient ou neutralisent les toxines développées dans le milieu intérieur sous l'influence des métamorphoses normales de la matière (*organes antitoxiques*). Que cette action salutaire s'exerce dans les parenchymes ou qu'elle résulte des transformations ultérieures se produisant dans les vaisseaux sous l'influence des sécrétions internes versées dans la circulation, le résultat est le même. *La glande détruit un poison*. Si elle s'altère ou disparaît, le poison s'accumule et l'auto-intoxication se manifeste par des symptômes différents suivant la glande frappée. Parmi les organes chargés de ce rôle protecteur prennent place : *le foie*, *le corps thyroïde*, *les capsules surrénales*, *le rein*, *la glande pituitaire*, *le thymus*. D'après quelques auteurs, la glande pituitaire, la rate, les ganglions lymphatiques, la moelle des os, sont très probablement aussi doués de fonctions antitoxiques.

Le second groupe serait formé par des organes élaborant une substance nécessaire à la nutrition, particulièrement à la nutrition du système nerveux central, et à la réparation des tissus. Les *glandes génitales* tiennent ici le premier rang. Quand elles sont insuffisantes ou supprimées, on constate une diminution de la vitalité générale, des désordres nerveux, parfois une caducité précoce ; on les regarde donc comme le siège de *sécrétions internes* désignées sous les noms de *vivifiantes* (Combe) ou *conservatrices du milieu intérieur* (Philippen)[1]. On n'a pas oublié que Brown-Séquard attribuait l'action remarquable des extraits testiculaire et ovarien à une action *dynamogénisante* exercée sur les centres nerveux.

[1] *De l'organothérapie*. Cercle méd. de Bruxelles, 4 juin 1897. *Gaz. hebd. de Paris*, 1897, pag. 931.

Le *pancréas* en raison de son influence sur le fonctionnement normal du foie et la glycoso-formation ; la *rate*, par son influence sur la digestion ; la *moelle osseuse*, par son influence sur la reconstitution du sang dans les anémies et l'excitation d'une phagocytose protectrice dans les infections[1] ont semblé pouvoir être rangés à côté des glandes génitales parmi les organes à *sécrétions internes vivifiantes*.

Au sujet de cette division généralement acceptée aujourd'hui, il est bon de faire les réflexions suivantes :

1° Le groupement basé sur le rôle physiologique prédominant, que dans l'état incomplet de nos connaissances on attribue à ces parenchymes, doit être considéré comme une classification provisoire, artificielle, sur laquelle l'entente n'est pas encore établie. C'est ainsi que pour la thyroïde, la mieux étudiée des glandes à sécrétion interne, les opinions sont partagées. Si la majorité pense que la fonction thyroïdienne est une fonction antitoxique, quelques-uns, comme nous le verrons plus loin, se rattachent plutôt à l'hypothèse, que cette fonction est surtout d'ordre nutritif. La même divergence se retrouve au sujet des autres organes à sécrétion interne, suivant la conception physiologique adoptée par les différents auteurs.

2° L'étude des troubles consécutifs à l'ablation des glandes dites *vivifiantes* a permis de constater que, si dans nombre de cas les symptômes morbides résultent d'une perturbation de la nutrition générale, ils sont parfois aussi plus spécialement liés à la défaillance fonctionnelle d'un appareil ou d'un organe plus ou moins éloigné de la glande enlevée. Dans ces cas, l'opération a mis fin à une corrélation nutritive ou fonctionnelle préétablie et dont le maintien est nécessaire à la conservation de la santé. L'observation rend manifestes ces rapports étroits, trophiques ou fonctionnels existant entre divers organes[2], mais dans l'état actuel de la science on n'a pu encore en saisir la genèse.

Si cette harmonie, qui contribue au jeu normal de la vie, cesse dès que l'un des organes souffre ou disparaît, on a vu, par contre, l'équilibre se rétablir quand on restitue à l'organisme la sécrétion

[1] Roger et Josué ; *Bull. Soc. de Biol.*, 12 décembre 1896.

[2] V. Gley ; *Exposé des données expérimentales sur les corrélations fonctionnelles chez les animaux* in *L'année Biologique*, 1895, *de Yves Delage*, pag. 313, 1897. *Loc. cit.* On trouvera dans cette étude très intéressante l'exposé complet de l'histoire de la *Corrélation*, jusqu'en 1895.

interne déficiente. Cette constatation a donné naissance à des tentatives thérapeutiques qui laissent espérer une expansion raisonnée de l'opothérapie. Elles se réclament indirectement, en effet, du principe même de la méthode et par suite pourraient être appelées à donner des résultats moins aléatoires que les tentatives dans lesquelles les glandes et extraits organiques ont été prescrits contre les accidents morbides les plus divers, en raison des ressemblances plus ou moins bien établies avec certains symptômes des dystrophies justiciables de telle ou telle médication, de la médication thyroïdienne, en particulier.

Jusque dans ces derniers temps il était de règle, dans l'application de la méthode organothérapique d'utiliser, pour suppléer une sécrétion interne adultérée ou insuffisante, l'organe même qui chez l'animal élabore cette sécrétion interne. C'était en un mot la tentative de substituer un organe sain à un organe malade (*substitutionthrapie*). Dans les nouveaux essais thérapeutiques, il n'en est plus de même. Pour combattre les troubles ou même les *lésions caractérisées* de certains appareils, on met en œuvre, non plus l'organe similaire à celui qui souffre, mais celui avec lequel l'appareil perturbé se trouve en corrélation physiologique.

On sait combien sont nombreux les faits qui établissent la corrélation, « la parenté », a-t-on pu dire, entre la thyroïde et les organes génitaux. L'antiquité avait déjà remarqué l'influence que la puberté, les premiers rapports sexuels, les grossesses exercent sur le développement de cette glande et la ménopause sur son atrophie.

Plus près de nous, on a constaté que la thyroïdectomie pouvait entraîner l'atrophie des testicules et des ovaires chez les animaux (Hofmeister, Eiselsberg) ; que les troubles très marqués de la menstruation chez la femme myxœdémateuse disparaissent sous l'influence de l'opothérapie thyroïdienne. Par contre, plusieurs chirurgiens ont pu voir disparaître ou s'atténuer très sensiblement, après la castration féminine ou l'hystérectomie, des goîtres jusque-là rebelles à tout traitement. On sait aussi quelles corrélations fonctionnelles évidentes se révèlent entre l'ovaire, l'utérus et la mamelle. Il en existe sans doute aussi entre la thyroïde et la mamelle. Hertoghe a montré, en effet, que chez la femme comme chez l'animal le suc thyroïdien augmente la sécrétion lactée [1]. Ces divers organes paraissent donc capables, à distance, de modifier, exciter, régulariser leur vitalité.

[1] V. 2e partie du Rapport. *Médication thyroïdienne.*

Guidés par ces notions, des médecins se sont proposé de traiter certaines affections organiques en ayant recours aux glandes offrant une synergie vitale évidente avec les organes malades. Et dans nombre de cas, ils ont obtenu le succès espéré. C'est ainsi que l'on a amélioré des métrorrhagies, fait rétrocéder des fibromes et des fibro-myomes utérins, par l'ingestion de corps thyroïdes (Jouin, Napier, R. Bell) ; que Robert Bell a enregistré de remarquables résultats dans le cancer de l'utérus, par ce même procédé, employé d'ailleurs concurremment avec le traitement topique (curettage) ; que ce chirurgien a eu également quelques succès dans le traitement des ovarites par le suc thyroïdien [1].

Suppléances fonctionnelles. — D'ailleurs avant de mettre à profit les notions qu'elle a trouvées dans l'analyse des phénomènes de corrélation, l'opothérapie avait déjà utilisé dans certaines affections la connaissance des *suppléances fonctionnelles*. L'expérimentation et la clinique nous apprennent qu'il existe, en dehors des glandes chargées de fonctions spécifiques, d'autres glandes susceptibles de les suppléer, de jouer, en un mot, vis-à-vis des premières le rôle d'*organes vicariants*. Celles-ci se développent souvent, non toujours, quand les premières ne suffisent plus à leur tâche ou sont absentes. On sait, par exemple, qu'il existe une sorte d'association fonctionnelle entre le corps thyroïde, le thymus ; on a été près de l'admettre entre cette glande et la glande pituitaire. Il n'est pas rare, en effet, de voir l'un de ces organes s'hypertrophier quand les autres sont malades. Les expériences de Rogowitsch, Stieda, Hofmeister, Tizzoni, Vassale et Sacchi, Gley ; les statistiques nécropsiques de Schoeneman [2] ; les autopsies de plusieurs cas d'acromégalie (Marie et Marinesco, Dallemagne, Mossé et Daunic) fournissent à cet égard de nombreux documents. Toutefois la thyroïdectomie ne paraît pas provoquer une réelle hypertrophie compensatrice de la glande pituitaire, comme l'aspect macroscopique l'avait d'abord fait supposer [3].

Des recherches et expériences de Gley il résulte que l'intoxi-

[1] Cité par Maubrac et Morange.

[2] V. M. Carrière ; *Structure et fonctions du corps pétuitaire* (*Arch. clin. de Bordeaux*, 1893, pag. 589. Revue générale intéressante avec indications bibliographiques et résumé des expériences. *Loc. cit.*).

[3] Rosenblatt (travail cité), d'après l'étude histologique de la glande pituitaire chez les animaux thyroïdectomisés, arrive à conclure qu'il y a seulement *l'apparence* d'une hypertrophie compensatrice de la glande et qu'il s'agit plutôt d'une sorte d'épaississement œdémateux.

cation, menaçante après l'extirpation complète de la thyroïde, peut être évitée si on a le soin de ne pas enlever avec la glande les glandules parathyroïdes externes. Celles-ci se développent et mettent le sujet à l'abri des accidents, du moins des accidents aigus qui compromettraient la vie [1].

La suppléance fonctionnelle de la glande thyroïde semble aussi dans quelques cas avoir pu être en partie assurée par la reviviscence du thymus. Ces faits servent à expliquer les essais de traitement du goître par le thymus qui ont donné de si beaux résultats à Mikulicz [2] et les essais de traitement de l'acromégalie par cette même glande ou par la médication thyroïdienne qui ont beaucoup plus rarement réussi. Et encore la genèse des améliorations obtenues dans quelques cas doit-elle admettre plus d'une fois une explication indépendante de la suppléance fonctionnelle [3]. Par exemple, quand les divers organes unis par une corrélation physiologique ou morbide sont atteints à des degrés divers dans la maladie de l'un d'eux (corps thyroïde et pituitaire chez l'acromégalique). L'amélioration obtenue s'explique alors par l'opothérapie thyroïdienne directe.

En jetant un coup d'œil sur les applications de l'opothérapie exposées dans ces derniers paragraphes et sur leurs résultats favorables, on ne peut s'empêcher de trouver ces faits un peu disparates. Aussi, sans contester les résultats, il importe de faire deux remarques :

La première s'applique à toutes les statistiques fournies au sujet des médications nouvelles. Le médecin, avant de se faire une conviction, doit observer avec soin, sans misonéisme; il ne doit pas limiter seulement son enquête aux résultats immédiats de sa tentative thérapeutique, mais se préoccuper de contrôler l'évolu-

[1] Les rapports de la glande et des glandules parathyroïdes qui paraissaient résolus il y a peu de temps encore, grâce aux recherches multipliées de Gley, sont de nouveau remis à l'étude. Les glandules, d'abord considérées comme des organes thyroïdiens embryonnaires capables de se développer et de remplir la fonction thyroïdienne, après la thyroïdectomie, paraissent avoir une fonction bien plus importante qu'on ne leur attribuait tout d'abord (Vassale et Generali, Rouxeau, Moussu, etc.). Nous ne pouvons entrer ici dans la discussion. La question qui sera traitée dans la 2e partie de ce Rapport a été récemment résumée sous son nouvel aspect par Gley (*Presse méd.*, 1898, pag. 17 et *Revue générale des sciences*, 1898, pag. 13). V. aussi sur ce sujet : Moussu ; Th. de Paris, juillet 1897 ; Christian et Ferrari (*Bull. Soc. de Biologie*, nov. 1897).

[2] *Sem. méd.*, 1895, pag. 201.

[3] Mossé ; Société de Biol., 1895.

tion et la durée de l'amélioration acquise. La chose, il est vrai, n'est pas toujours facile à l'hôpital, où le malade demande à sortir à peine amélioré et souvent est perdu de vue. De plus, il faut toujours craindre, au début d'une médication, de tomber sur une série heureuse. C'est ce que remarque très judicieusement M. G. Maurange au sujet des résultats obtenus par M. R. Bell dans le traitement du cancer de l'utérus et de quelques affections gynécologiques par l'opothérapie, résultats bien faits pour éveiller l'attention et qui modifieraient tant, s'ils étaient définitivement acquis, le mode de traitement de ces affections.

2° La seconde remarque, relative aux améliorations dûment enregistrées et obtenues par des médications opothérapiques différentes, amène à supposer une cause générale qui nous échappe encore et par suite à chercher une explication génétique compréhensive de tous ces faits. Jusque-là, les hypothèses actuellement admises ne peuvent être tenues que pour ce qu'elles sont en réalité des fragments de fil conducteur. Déjà nous avons vu, dans le chapitre précédent, l'importance du dédoublement de la matière constituante des leucocytes qui aboutit à la formation de nucléine et de spermine. Dans le chapitre suivant, nous verrons, au point de vue des échanges et métamorphoses de la matière, l'importance de l'*histone*, matière coagulante directe contenue dans la nucléo-albumine des leucocytes (Lilienfeld).

VII.

Opothérapie dans les maladies infectieuses.

Neutralisation des poisons résultant du métabolisme normal, excitation de l'activité cellulaire affaiblie ou parésiée, telles sont en résumé les fonctions primordiales des organes à sécrétion interne. Ceux-ci réalisent leurs fins par la production de substances dont l'action chimique persiste en dehors de l'organisme qui les a fabriquées.

Exaltation de la vitalité des cellules, production d'antitoxines conservant leur puissance hors de l'économie qui les a élaborées, résument aussi dans ce qu'ils ont d'essentiel les procédés de défense de l'organisme contre les maladies infectieuses.

On devait donc se demander si les organes à sécrétion antitoxique ou vivifiante, en dehors de leur rôle de protection contre les

auto-intoxications, n'interviendraient pas dans la résistance directe de l'organisme aux maladies microbiennes, si ces organes, comme les humeurs antitoxiques, ne seraient pas facteurs de l'immunité [1]. Les recherches instituées pour vérifier cette hypothèse ont montré que certains tissus à sécrétion interne sont doués du pouvoir de modifier hors de l'organisme les agents virulents ou leurs toxines. C'était déjà un premier point acquis. D'autre part, l'observation clinique et quelques résultats constatés dans les laboratoires faisaient naître l'idée que certains virus et toxines agissent plus spécialement sur certains organes. D'où cette nouvelle hypothèse que les tissus impressionnés par une toxine microbienne déterminée réagissent, soit directement en produisant contre celle-ci les antitoxines spécifiques, soit indirectement en éveillant l'action d'autres tissus avec lesquels ils sont en corrélation fonctionnelle. Toutefois ce n'était là qu'une vue de l'esprit.

Au point de vue pratique, l'opothérapie des maladies infectieuses, restait encore bien peu avancée. Les travaux de Wasserman et Takaki, qui nous arrivent au moment où nous devons terminer ce Rapport, paraissent offrir à cet égard une grande importance. Mais, avant de les résumer, il convient de donner quelques renseignements sommaires sur les tentatives déjà faites dans cette voie.

Au moment où l'efficacité de l'extrait orchitique était étudiée dans les affections les plus diverses, MM. T. Michel et Nourry espérèrent avoir conféré l'immunisation contre la *tuberculose* par les injections séquardiennes (1891).

Ouspensky annonça des résultats décisifs à l'égard de la *morve* et du *charbon*. Il croyait être parvenu à vacciner des animaux contre ces maladies infectieuses au moyen d'injections de liquide testiculaire. Cet extrait lui avait aussi donné de très bons résultats

[1] Bosc résume dans les termes suivants *le mécanisme de l'immunité*, d'après les recherches les plus récentes :

« Le mécanisme de l'immunité nécessite d'abord l'introduction dans la circulation de substances *excito-cellulaires* et, en second lieu, la production par les cellules stimulées (leucocytes et cellules en général) de substances bactéricides et antitoxiques pourvues ou non de spécificité. Le problème du mécanisme de l'immunité se dédouble. Parmi les substances *excito-cellulaires*, les *anticoagulantes* directes, qu'elles soient dans l'organisme (*histone des leucocytes, du thymus et d'autres organes*) ou qu'elles proviennent du dehors (*bouillons, sérums, toxines*), tiennent la première place. Elles augmentent la résistance de l'organisme contre l'infection en développant le pouvoir antitoxique et bactéricide du sang (*Arch. de physiologie*, janvier, 1898).

dans le traitement du *choléra chez l'homme*. Mais ces succès ne se retrouvèrent plus. Les expériences de contrôle faites au Collège de France par Brown-Séquard, d'Arsonval, Charrin, Roger avec les microbes de la morve, du charbon, de la maladie pyocianique, employés il est vrai à forte dose, restèrent complètement inefficaces [1].

Brown-Séquard et d'Arsonval avaient pu cependant constater que le liquide orchitique est doué d'un certain pouvoir microbicide le rendant capable de retarder notablement la putréfaction des matières animales. M. Laveran, de son côté, reconnaissait que l'extrait glycériné stérilisé ne s'ensemence pas spontanément, que deux mois après la préparation les cultures sur bouillon ou sur gélose restent stériles et que divers microbes ensemencés dans ce liquide (pyogènes, staphylocoque doré, pyocyanique) ne tardent pas à disparaître. Sabrazès et Rivière attribuaient le pouvoir microbicide de l'extrait orchitique à un acide de nature encore indéterminée [2].

Brieger, Kitasato, Wasserman [3], renouvelant les recherches faites quelques années auparavant par Wooldridge, sur la culture de la B. du charbon dans l'extrait de thymus, constataient que les cultures des bacilles de Nicolaïer dans ce milieu étaient asporogènes, peu toxiques. L'addition du suc thymique à une culture filtrée du tétanos détruisait peu à peu sa toxicité première. Des cultures ainsi préparées, âgées des deux jours, injectées à des doses progressivement croissantes, vaccinaient sans danger et sans troubles apparents les animaux les plus sensibles au tétanos.

Ces résultats établissaient qu'un procédé de vaccination fondé sur la puissance atténuatrice d'un suc organique, c'est-à-dire sur l'opothérapie, pouvait prendre place avantageusement à côté des procédés d'immunisation expérimentale fondée sur l'atténuation des mêmes virus par les agents physiques (chaleur) ou chimiques (trichlorure d'iode, eau iodée) [4].

[1] Brown-Séquard ; *Quelques faits relatifs à certaines puissances antiseptiques du liquide orchitique préparé au Collège de France* (*Arch. de Physiol.*, 1893, pag. 205. *Ibid.*, pag. 797).

[2] Soc. de Biol., 18 novembre 1893.

[3] *Ueber immunität und gift festigung* (*Zeitschr. fur Hyg.* XII, pag. 137, 1892).

[4] Tissier ; *Le tétanos* (*Revue générale. Sem. méd.*, 1893, pag. 136). — Aujourd'hui on pourrait rappeler, mais sans se croire autorisé à y voir, sans plus ample informé, une relation de cause à effet, que le thymus contient de l'iode à l'état de combinaison organique.

Charrin et Gley[1] ont cherché expérimentalement l'action exercée par le *corps thyroïde* sur le processus infectieux et ont constaté que l'ablation de cette glande atténue souvent, quoique dans une légère mesure, l'immunité naturelle des lapins vis-à-vis du virus pyocyanique, d'autres ont constaté que l'état bactéricide du sérum fléchit[2] (Jacoby, Bianchi, Mariotti, Blumreich).

M. Morin (de Neuchâtel)[3], ayant constaté le faible volume de la glande thyroïde chez les tuberculeux et la rareté de la phtisie chez les goîtreux, crut pouvoir tenter, non sans prudence, le traitement de la tuberculose par l'opothérapie thyroïdienne.

Les résultats furent nuls dans la tuberculose avancée ; mais dans la tuberculose pulmonaire au début, dans les adénites, les ostéites non encore suppurées, les effets étaient encourageants d'après l'auteur. Aussi proposait-il de soumettre au contrôle d'une large expérience l'essai de cette médication.

Au Congrès des Médecins suisses, M. Girard[4] a communiqué les résultats d'une enquête statistique dressée par un de ses élèves dans les cliniques du pays. D'après les chiffres recueillis, il semblerait exister un antagonisme naturel entre le goître parenchymateux et la phtisie pulmonaire. Ainsi s'expliquerait un dicton populaire du canton de Berne, d'après lequel les goîtreux seraient très heureux, car ils sont privilégiés au point de vue d'autres maladies. Par contre, la tuberculose se rencontrerait dans les cas de goîtres fibreux ou kystiques, c'est-à-dire quand les fonctions de la glande sont entravées.

M. Ferrier[5] vient d'essayer l'action thérapeutique des préparations thyroïdiennes contre le *goitre épidémique aigu*. En quelques semaines, une centaine d'hommes en garnison à Romans avaient été frappés. L'influence épidémique était évidente. L'étude bactériologique du sang recueilli dans les veines de l'avant-bras, celle du liquide obtenu par la ponction de la glande thyroïde n'a pas amené la découverte du germe de l'infection. Les malades ont été traités les uns par l'opothérapie thyroïdienne, les autres par la

[1] Charrin ; *Rôle des viscères du corps thyroïde et des capsules surrénales dans la résistance au virus* (*Revue gén. des sciences*, 1893, pag. 566). — *Fonctions antitoxiques* (*Semaine méd.*, 1895, n° 18). — *Organes et humeurs antitoxiques* (*Rev. gén. des Sciences*, 1896, pag. 409). — *Les poisons de l'organisme. — Poisons des tissus.* 1 vol. des *Aides-mémoire Leauté.*

[2] Cités par Charrin.

[3] *Revue méd. Suisse romande*, 1895, pag. 246.

[4] *Ibid.*, 1895, pag. 286.

[5] *Arch. génér. de médecine.*, septembre-octobre 1897.

médication iodée. La première a mieux réussi que la seconde, qui s'est cependant montrée efficace. La médication par l'ingestion de thymus essayée chez deux malades n'a amené aucun résultat.

Enfin, tout récemment, Mr Bosc[1], après Freund et Grosz, Heidenhaim, a montré que des substances existant normalement dans l'organisme, les *histones* en particulier, renforçent les moyens de défense contre l'infection (pouvoir bactéricide et pouvoir antitoxique du sang). Certains extraits organiques (extraits de sangsue, de foie d'intestin de chien, de thymus de veau) injectés dans la circulation[2] chez le chien, le cobaye, ont développé expérimentalement la résistance à l'infection par le coli-bacille, le streptocoque ou le bacille de Löffler.

Toutes ces tentatives expérimentales ou thérapeutiques n'avaient pas donné encore de résultats pratiques. Les expériences de MM. Wasserman (assistant à l'Institut d'hygiène de Berlin) et Takaki,[3] immédiatement soumises à contrôle à l'Institut Pasteur, par M. Metchnikoff[4], paraissent devoir engager l'opothérapie dans une nouvelle voie. La clinique confirmera-t-elle les données du laboratoire ? L'immunité expérimentale remarquable obtenue par les auteurs dans une seule maladie infectieuse pourra-t-elle être réalisée au lit du malade et dans toutes les maladies ? On ne peut *a priori* formuler un avis sur la valeur pratique immédiate des déductions théoriques autorisées par les faits apportés. On ne saurait oublier que, pour plusieurs maladies infectieuses, on ne connaît pas encore les affinités spéciales des toxines à l'égard des organes et que, d'autre part, la sérothérapie du tétanos n'a pas légitimé les expériences conçues à la première heure, après les découvertes de Behring et Kitasato[5].

[1] Soc. de Biologie, 1897. *Arch. de Physiol.* (janvier 1898).

[2] Contejean (Soc. Biol. 1896, pag. 752) dit que ces injections offrent seulement du danger quand on les fait d'une espèce animale à une autre. — Foa et Pellacani, Buchanan, auraient au contraire déterminé des accidents et la mort par coagulation vasculaire. Brown-Séquard et d'Arsonval avaient déjà signalé la gravité des injections intra-veineuses d'extraits organiques, gravité qui peut ne pas se traduire immédiatement, mais aboutit à la mort en peu de temps (*Arch. de Physiol.*, 1892, pag. 148).

[3] Wassermann ; *Ueber eine neue Art von Kunstlicher Immunitat.* — Wassermann und Takaki ; *Ueber Tetanus antitoxische Eigenschaften des normalen Central systems* (*Berliner Kl. Woch* 1898, pag. 4-6). Ces auteurs annoncent la prochaine publication d'un travail plus détaillé dans le *Zeitschr. fur Hyg. und Infection Krankheiten.*

[4] Helme ; *Méd. mod.*, 1898, pag. 48.

[5] Pendant l'impression de ces pages, les *Archives de l'Institut Pasteur* (n° du

Cette remarque faite, il faut reconnaître aux expériences de MM. Wasserman et Takaki une haute portée scientifique. Elles remettent en cause les idées actuellement répandues sur le mécanisme de l'immunité et présentent une réelle importance au point de vue thérapeutique particulier qui nous occupe ici. Elles laissent concevoir, en effet, une nouvelle méthode générale d'immunisation artificielle qui consisterait d'abord à déterminer, pour chaque maladie infectieuse, l'organe vis-à-vis duquel la toxine bactérienne possède une affinité spéciale, puis à injecter des émulsions de cet organe prélevé sur des animaux en bonne santé. En un mot, elle aboutirait à l'*opothérapie des maladies infectieuses* [1] actuellement traitées par la sérothérapie. Aussi, à titre de documents, les rapporterons-nous avec quelques détails.

Les recherches de Wasserman et Takaki ont eu pour point de départ la théorie d'Ehrlich, qui attribue l'intoxication produite par les toxines spécifiques à une combinaison du poison bactérien avec les parties constituantes [2] des cellules de certains tissus. L'antitoxine contenue dans le sang dériverait des éléments directement atteints, détruits au cours du processus d'immunisation, puis régénérés. Ainsi dans le tétanos le poison se combinerait avec les cellules de la moelle normale, et les propriétés du sérum antitoxique seraient dues au passage dans le sang des cellules détruites et dissoutes.

Pour vérifier cette hypothèse, M. Wasserman a raisonné de la façon suivante : Si réellement l'antitoxine du tétanos provient d'éléments des cellules de la moelle en solution dans le sang, ces éléments doivent préexister dans la moelle normale. L'injection d'une émulsion de moelle d'animal sain devrait donc conférer l'immunité artificielle, puisque la toxine se trouvant immédiatement au contact de la substance nerveuse pourrait satisfaire ses affinités sans aller altérer le système nerveux central. Or les expériences pratiquées sous l'influence de cette idée rectrice ont confirmé ces hypothèses.

La moelle et le cerveau des animaux normaux (homme, cobaye, lapin, pigeon, cheval) non seulement neutralisent la toxine téta-

25 février 1898) ont publié deux mémoires sur ce sujet, l'un de M. Metchnikoff, l'autre de M. Marie, cités à la fin de la seconde partie de ce Rapport.

[1] Déjà M. Romme (*Presse méd.*, 22 janvier 1898, pag. 48) a intitulé *Opothérapie du tétanos* l'article dans lequel il a résumé les expériences faites à l'Institut d'hygiène de Berlin. *Loc. cit.*

[2] Ehrlich les désigne sous le nom de *Die toxophore Seitenkette.*

nique, mais exercent encore une action immunisante et une action thérapeutique sur les animaux intoxiqués avec la toxine tétanique.

Les expériences ont porté sur 200 souris blanches, animaux particulièrement sensibles au tétanos. Elles ont fourni les résultats suivants [1] :

Après injection d'un mélange de toxine tétanique et de substance cérébrale ou médullaire provenant de divers animaux sains émulsionnée dans la solution physiologique de chlorure de sodium, les souris ont supporté des quantités de toxine tétanique mortelles dans les conditions ordinaires. D'autre part, l'injection d'une émulsion de substance nerveuse, pratiquée quelques heures avant l'injection de toxine tétanique à dose mortelle, a sauvé les animaux en expérience. L'action antitétanique de la substance nerveuse se manifeste donc, non seulement lorsqu'on mélange celle-ci directement avec la toxine du tétanos, mais aussi au sein de l'organisme vivant. Elle est plus marquée pour le cerveau que pour la moelle, à l'encontre de ce qu'on pourrait supposer *a priori*; elle résiderait dans les cellules mêmes et non dans les substances solubles que ces cellules peuvent contenir, car le liquide limpide obtenu par la centrifugation d'une émulsion de matière cérébrale ou médullaire et la sérosité des ventricules cérébraux sont dénués de tout pouvoir antitétanique. Il en est de même des émulsions d'autres organes, tels que le foie, la rate, le rein, la moelle osseuse, etc.

Comment interpréter ces phénomènes? Le poison tétanique présente, comme le montre l'observation clinique, une affinité particulière pour certains groupes de cellules des centres nerveux. Or, cette affinité existe, non seulement vis-à-vis du système nerveux, mais aussi à l'égard du cerveau et de la moelle provenant d'animaux morts. Lorsqu'on injecte une émulsion de ces organes et qu'on introduit ensuite de la toxine tétanique, celle-ci se combine avec la substance nerveuse qui circule dans le sang et se trouve ainsi neutralisée. Telle est l'interprétation proposée par l'auteur et qui concorde avec la théorie de M. Ehrlich.

Le travail de Wassermann et Takaki n'a pas tardé à susciter des recherches du même genre. Pfeiffer et Marx seraient parvenus, en suivant cette méthode, à localiser le siège de la formation des substances antitoxiques du *choléra*. D'après les recherches de ces

[1] Cf. *Bul. de la Sem. médic.* — *Une nouvelle manière de concevoir l'immunité artificielle*, pag. 11, 1898.

savants — analysées par M. Romme dans la *Presse médicale*[1] — les leucocytes n'interviendraient pas dans la formation des substances anticholériques dans le sang des lapins immunisés contre le choléra. Ce premier point acquis, l'examen du pouvoir anticholérique du sang total, du sérum et de la plupart des organes a amené MM. Pfeiffer et Marx à conclure que les substances antitoxiques du sérum des lapins immunisés contre le choléra se forment, pendant l'immunisation de l'animal, dans les organes hématopoïétiques (rate, moelle osseuse, ganglions lymphatiques). Ceux-ci les versent ensuite dans le sang. L'émulsion centrifugée de pulpe splénique s'est montrée douée d'un pouvoir antitoxique beaucoup plus élevé que celui du sang.

Nous n'insisterons pas davantage sur ces premiers résultats de la méthode nouvelle. Sera-t-elle féconde au point de vue pratique? A l'expérience de répondre. Déjà elle fournit d'importantes prémisses scientifiques qui paraissent marquer le point de départ d'une étape nouvelle de l'opothérapie. Aussi avons-nous cru devoir les signaler avec quelques détails. L'enquête qu'il semble désormais permis d'ouvrir en clinique, au moins dans les cas de tétanos et de choléra, ne tardera pas à nous apprendre si la méthode de Wassermann est susceptible d'applications thérapeutiques courantes ou si elle ne constitue pour le moment qu'une méthode de recherches scientifiques.

[1] *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 20 janvier 1898 et *Presse médicale*, pag. 72, 5 février 1898.

DEUXIÈME PARTIE

OPOTHÉRAPIE THYROIDIENNE

I.

Considérations historiques. — Le myxœdème. — Extirpation totale du Corps thyroïde.

Parmi les médications qui ressortissent à l'opothérapie, la médication thyroïdienne a donné jusqu'ici les plus beaux résultats. L'observation clinique et l'expérimentation, se prêtant un mutuel appui, ont contribué à dégager tout un chapitre nouveau en médecine, sur lequel on ne possédait, il y a une quinzaine d'années, que des notions rudimentaires ou nulles.

Après que J. Reverdin[1] (1882), Kocher[2], J. et A. Reverdin[3] (1883) eurent signalé la fréquence d'accidents cachectiques consécutifs à l'extirpation totale de la thyroïde et montré l'importance prophylactique d'une conservation partielle de la glande, il restait à expliquer la genèse de ces phénomènes morbides. Tandis que Kocher leur donnait le nom de *cachexie strumiprive*, J. et A. Reverdin « ne trouvaient pas de meilleure désignation que : *Myxœdème* par extirpation de la thyroïde ou *myxœdème opératoire*.... Ce qui complète et confirme, à notre avis, disaient ces auteurs, les rapports intimes qui unissent nos cas avec le myxœdème, c'est l'état de la thyroïde. Dans la plupart des observations de myxœdème, il est expressément noté que cette glande est atrophiée ou impossible à sentir. D'un côté donc, atrophie de la thyroïde et myxœdème, de l'autre, suppression de la glande et production du même ensemble. Le rapprochement ne peut guère être plus complet. »

Le rôle du corps thyroïde était à peu près inconnu à cette époque, aussi MM. Reverdin attribuaient-ils le myxœdème opératoire

[1] Société méd. Genève, 13 septembre 1882. *Revue méd. Suisse romande.*

[2] Congrès de chirurgie de Berlin (avril 1893).

[3] *Revue méd. Suisse romande* (avril-juillet 1883).

essentiellement à un trouble de l'innervation vaso-motrice, mais ils ajoutaient que de patientes investigations seules pourraient établir la part, importante peut-être, revenant à la fonction thyroïdienne.

Schiff, afin d'élucider la question soulevée, reprit ses anciennes expériences de thyroïdectomie, qui, tout d'abord, n'avaient pas attiré l'attention. L'extirpation amena généralement des phénomènes aigus, des convulsions et souvent la mort. Pour savoir si c'était la suppression de la fonction thyroïdienne qui déterminait réellement les accidents constatés, le savant physiologiste conçut l'idée d'introduire dans l'économie, par voie de greffe, la glande thyroïde d'un animal de même espèce, quelques jours avant de faire la thyroïdectomie. Cette expérience fondamentale réussit. Schiff pouvait annoncer que la thyroïdectomie « perd ses dangers et une partie essentielle de ses effets si on a introduit et fixé préalablement dans le péritoine d'autres corps thyroïdes de la même espèce animale. »

La clinique avait ouvert la voie à la physiologie. A son tour, celle-ci, en apportant la preuve de la cause soupçonnée, révélait un phénomène, la haute importance en biologie, mais dont toute la valeur thérapeutique ne devait être dégagée qu'après les communications de Brown-Séquard sur les effets de l'injection de suc testiculaire et le rôle des sécrétions internes [1].

[1] Nous avons relaté ces phases de l'historique, car une discussion de priorité s'est ouverte entre Reverdin et Kocher. Ewald (*Die Erkrankungen der Schildrüse, Myxödem und Cretinismus*, Wien, 1896, Note pag. 165), la tranche en faveur de Kocher ; mais l'exposé des documents, les lettres de Reverdin et Kocher, publiées par Combe (*le myxœdème*, Genève, 1897, pag. 17 et seq.) la restituent à Reverdin. De même, malgré l'opinion exprimée par le savant professeur de Berlin (ouvrage cité, pag. 76), c'est Brown-Séquard qui doit être regardé comme le fondateur de l'organothérapie. On ne peut s'empêcher de donner sa valeur historique au fait suivant : Malgré l'opinion émise par Pisenti sur l'utilité de l'injection de suc thyroïdien (1887), et même, malgré l'idée exprimée par Schiff (1884) qu'il serait intéressant de rechercher si la pulpe de glandes thyroïdes injectées dans le rectum n'aurait pas un effet analogue à celui de la greffe, les très nombreux auteurs qui s'occupent de contrôler l'expérience primordiale de Schiff et d'en chercher les raisons, orientent de 1884 à 1890, leurs recherches exclusivement vers l'étude physiologique. En 1890 paraissait le mémoire de Bircher mentionnant la première greffe interhumaine, de corps thyroïde faite en janvier 1889; Horsley (février 1890) conseillait de tenter la greffe, péritonéale de la thyroïde du mouton chez l'homme, et Lannelongue portait devant la Société de Biologie la première tentative de ce genre (8 mars). A ce moment, les idées et la pratique séquardienne étaient répandues de toutes parts. Vassale, Gley, cherchent l'effet des injections

Les physiologistes confirmèrent bientôt les résultats annoncés par Schiff, les cliniciens, l'analogie complète du myxœdème opératoire de Reverdin avec le myxœdème de Gull-Ord. Les travaux entrepris de toutes parts apportaient de jour en jour quelque clarté sur les fonctions du corps thyroïde, ses suppléances fonctionnelles, les maladies entraînées par excès, défaut ou perversion de sa sécrétion interne et bientôt fournissaient les moyens d'y remédier, en introduisant dans l'organisme lésé, la glande elle-même ou son principe actif.

Il y a deux ans à peine, il semblait, après les travaux de Schiff, Gley, Bourneville, Laulanié, Horsley, Murray, Hofmeister, von Eiselsberg, Fano et Zanda, Sgobbo et Lamari, Colzi, Vassale, Rogowitsch, Ughetti, Hertoghe, Masoin, etc., que l'accord fût établi sur la physiologie normale et pathologique du corps thyroïde. Mais, d'une part, l'analyse des effets de l'ablation isolée des glandes thyroïdes et parathyroïdes (Vassale et Generali, Moussu, Rouxeau); d'autre part, l'étude de l'influence du système nerveux sur la sécrétion thyroïdienne (Cyon, Katzenstein, A. Exner); enfin les résultats différents des recherches de Baumann, Notkin, Fränkel, sur les principes actifs de cette sécrétion, ont fait reprendre ces questions dont la solution ne paraît plus aussi simple depuis que l'on examine de plus près l'ensemble des phénomènes biologiques. Il est donc utile de faire précéder l'exposé de l'opothérapie thyroïdienne d'une mise au point de nos connaissances sur les fonctions de l'appareil thyroïdien et la manière dont ses produits influencent la nutrition.

Notre collègue, M. le professeur Abelous, a bien voulu accepter de se charger de cette tâche.

intra-veineuses de suc thyroïdien (1890-91), et Murray, s'inspirant du résultat des injections intra-veineuses — il le déclare dans son mémoire — pratique les premières injections sous-cutanées de liquide thyroïdien dans le myxœdème (juillet 1891). Il convient encore de rappeler ici que, deux mois après la communication de Brown-Séquard, M. Arnaud (de Saint-Gil es) proposait à M. Bourneville, (août 1889) de tenter la cure de l'idiotie myxœdémateuse par l'injection ou l'ingestion de suc thyroïdien (*Arch. de Neur.*, janvier 1896, pag. 1). La filiation de ces faits, le rapprochement des dates suffit, croyons-nous, à montrer que, sans rien enlever aux expériences de Schiff, de leur grande importance biologique, c'est la découverte du Professeur du Collège de France et sa théorie sur les sécrétions internes qui ont été le point de départ de l'opothérapie. D'ailleurs, d'une façon générale, la chose n'est pas contestée.

LA PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL THYROÏDIEN

Par M. J. E. ABELOUS
Professeur de Physiologie à l'Université de Toulouse

Je ne parlerai pas, dans cette courte revue, des travaux publiés dans la première période expérimentale de l'étude du corps thyroïde, période qui va de 1884 à 1893. Ce travaux ont, en effet, été l'objet d'un exposé critique remarquable fait par M. Gley dans les Archives de physiologie (1893). Je crois donc inutile d'y revenir ; je ne ferai que rappeler les principaux, renvoyant le lecteur qui en désirerait l'exposé méthodique et complet à l'important et intéressant travail de M. Gley. J'insisterai, par contre, sur les travaux parus depuis cette époque jusqu'à aujourd'hui, ayant en vue particulièrement le côté physiologique de ces recherches, les travaux cliniques étant l'objet principal du rapport de mon collègue, le professeur Mossé.

L'appareil thyroïdien est indispensable à la vie.

Nous sommes déjà loin, sinon chronologiquement, du moins scientifiquement, du temps où on pouvait contester l'importance fonctionnelle du corps thyroïde et attribuer, par exemple, les effets que suivent son ablation à des troubles nerveux d'ordre réflexe. Aujourd'hui tout le monde s'accorde à attribuer au corps thyroïde, comme aux glandes surrénales, le caractère d'un organe indispensable à la vie. De nombreuses expériences, poursuivies de divers côtés, de multiples observations, cliniques ont définitivement établi le fait que la suppression de la fonction thyroïdienne entraînait, dans un délai plus ou moins long, des troubles d'une gravité extrême et la mort.

Il y a donc déjà, de ce seul chef, un progrès, et un progrès peu négligeable dans le bilan de nos connaissances sur la physiologie de la thyroïde, si nous nous rapportons à une vingtaine d'années en arrière, et à la pénurie complète de connaissances que présentait, à cette époque, ce chapitre des glandes à sécrétions internes dont l'importance s'affirme et grandit de jour en jour.

Plus remarquables encore ont été les progrès réalisés, ces dernières années, dans le traitement des accidents consécutifs à la thyroïdectomie ou aux altérations spontanées de la glande. Enfin, une partie de l'appareil thyroïdien étudiée pour la première fois, je dirai même découverte au point de vue physiologique par Gley, les glandules parathyroïdes attirent et retiennent de plus en plus l'attention des physiologistes.

Est-ce à dire que nous soyons très avancés dans la connaissance de la fonction thyroïdienne? Il faut bien se résigner à confesser que non. A cette question : quelle est la nature de cette fonction? nous ne pouvons répondre que par des hypothèses qui, quelque séduisantes qu'elles puissent être, ne doivent pas moins être considérées comme provisoires.

Hypothèses sur la nature de la fonction thyroïdienne.

Ces hypothèses ne sont d'ailleurs pas nombreuses. Une étude d'ensemble des faits expérimentaux permet de ramener les diverses opinions émises à deux théories principales : à la rigueur même à une seule, comme il nous sera facile de le montrer.

1° On peut penser que la glande thyroïde élabore et verse dans la circulation des substances dont la présence est indispensable pour assurer un métabolisme régulier. Cette théorie a été proposée pour la première fois par Schiff; à la suite de ses expériences de greffes, il concluait, sans donner, du reste, un caractère très affirmatif à sa proposition, que l'organe jouait un rôle chimique fournissant des substances indispensables à la vie.

A cette théorie, pourraient à la rigueur se rattacher l'hypothèse de Zézas, à savoir que la thyroïde joue un rôle important dans l'hématopoïèse, et aussi celle de Albertoni et Tizzoni, qui veulent voir dans la thyroïde un organe où les hématies acquerraient le pouvoir de fixer l'oxygène. Les expériences de A. Michœlsen (1889) et celles de Fano et Zanda montrent le peu de fondement de ces hypothèses.

2° On peut attribuer les troubles observés à une *intoxication*. La thyroïde serait chargée de neutraliser ou de détruire, au moyen de substances par elle préparées, des substances nocives élaborées au cours des échanges nutritifs. Cette action toxolytique se produirait soit dans la glande même, soit dans les autres parties de l'organisme, la sécrétion interne de la thyroïde étant déversée dans la circulation par les veines ou mieux par les lymphatiques [1].

[1] D'après Hürthle et aussi Vassale, les produits de sécrétion seraient versés dans les lymphatiques de la glande.

C'est la théorie dite *antitoxique*. Comme on le voit, la première théorie peut se ramener à la seconde, étant donné que les substances antitoxiques, sont bien nécessaires à la vie et que leur présence est indispensable pour un métabolisme normal et régulier.

Cette hypothèse d'une action antitoxique de la glande thyroïde devait venir tout naturellement à l'esprit, remarque Gley dans un de ses mémoires : « il faut, en effet, un certain temps pour que les troubles se produisent et éclatent ; cette période correspond à l'accumulation des poisons ; parfois, il y a des rémissions comme dans les intoxications, puis, les substances toxiques s'étant de nouveau accumulées en quantité suffisante, les troubles recommencent». Ce n'est là qu'une hypothèse, il est vrai, mais appuyée sur des expériences nombreuses qui, quoique d'inégale valeur, tendent toutes vers la même conclusion, à savoir, l'existence de propriétés toxiques anormales dans les tissus, humeurs et excrétion des animaux éthyroïdés. Je citerai les expériences dei Rogowitch, Colzi, Fano et Zanda, Gley, Uhgetti et di Mattei, Sgobbo et Lamari, Sanguirico et Canalis, Alonso, Vassale, Laulanié, Masoin, etc., 1888-94, et des expériences plus récentes de de Lucca et d'Angerio (1896).

L'intoxication pourrait expliquer les lésions qu'on trouve dans les divers organes des animaux thyroïdectomisés : cellules hépatiques altérées, néphrite aiguë, lésions cependant moins importantes que celles du système nerveux : eucéphalomyélite parenchymateuse subaiguë (Rogowitch), altérations cellulaires des cornes antérieures (Weiss) du cerveau, des nerfs périphériques (Langhans et Knop) du cervelet, du bulbe (Capobianco, Pisenti, Lupo), etc.

Quelles sont les substances toxiques qui s'accumulent dans l'organisme après la suppression de la fonction thyroïdienne?

Mais quelles sont donc les substances toxiques qui, après la suppression de la fonction thyroïdienne, s'accumulent dans l'organisme ? De quelle façon, par quel mécanisme la thyroïde empêche-t-elle normalement leur action ? Tels sont, écrivait Gley en 1892, les importants poblèmes qui, liés l'un à l'autre, sont encore à résoudre. Ces problèmes ne sont pas encore résolus aujourd'hui. Ce n'est pas, à vrai dire, que les hypothèses fassent défaut ; mais elles pèchent soit par un caractère trop exclusif, soit par un fondement expérimental trop peu sûr.

Pour Horsley, le corps thyroïde serait chargé de détruire la *matière mucinoïde*, matière toxique qui s'accumulerait dans l'organisme en l'absence de la fonction thyroïdienne. Cette opinion est partagée par

Halliburton, von Eiselsberg, Nielsen et Wagner qui a montré que la mucine provenant de la parotide du bœuf produit le tétanie quand on l'injecte à un chat.

Mais il faut dire que certains auteurs, en particulier Hun et Prudden, n'ont pu trouver comparativement plus de mucine dans les cadavres de myxœdémateux, que dans ceux d'individus ayant succombé à d'autres maladies. En somme, le rôle de la substance mucinoïde dans la genèse des accidents ne paraît pas assez solidement établi.

Selon Grützner, il se formerait dans l'organisme un poison analogue à la strychnine qui déterminerait les phénomènes convulsifs. De Quervain admet aussi l'existence d'une substance toxique de même nature.

D'autre part, on a incriminé la *neurine* comme pour l'intoxication qui accompagne l'ablation des capsules surrénales, mais les recherches de Milla, ainsi que celles de Gley, sont contraires à cette hypothèse.

Le fait que souvent on trouve, chez les animaux morts à la suite de la thyroïdectomie, des lésions rénales (bien étudiées en particulier par Rosenblatt), lésions qui expliqueraient la présence assez fréquente de l'albumine dans l'urine des chiens éthyroïdés (Gley : 15 fois sur 26 cas) ainsi que dans l'urine des myxœdémateux, a conduit certains auteurs à envisager les troubles comme une sorte d'urémie (Dutto et Lo-Monaco). Ajoutons que Vassale est arrivé à prolonger la vie des animaux au moyen d'injections intra-veineuses d'urée agissant comme diurétique. On sait enfin que le suc thyroïdien détermine une diurèse abondante. A cette théorie, on peut objecter que les reins peuvent être altérés dans bien des circonstances, sans qu'on observe les troubles si caractéristiques consécutifs à la suppression de la thyroïde. C'est donc une hypothèse non justifiée.

On peut en dire autant de celle de Jaccobby et de Blumreich, qui attribuent les accidents à un empoisonnement par l'iode. Wurmser a judicieusement critiqué cette manière de voir, qui ne repose pas sur des bases sérieuses.

En faveur de la théorie de l'origine toxique des accidents, on peut encore invoquer les recherches de Lindemann. Pensant que la thyroïde était chargée de détruire des produits de désassimilation appartenant à la série xanthique, Lindemann a étudié les effets de l'ablation de la thyroïde sur l'action toxique d'une substance voisine, la caféine (triméthylxanthine). En injections intra-veineuses, la caféine tue un chien thyroïdectomisé à dose dix fois moindre qu'il n'est nécessaire pour un chien normal. Ingérée à un chien également éthyroïdé, la

même dose produit de violents accès convulsifs, alors qu'elle est presque sans effets à la même dose sur un chien normal.

En 1895, Notkine a retiré de la thyroïde deux principes albuminoïdes différents, tous deux toxiques : la *thyréoprotéine* et la *thyréoïdine*. La thyréoprotéine, administrée à la dose de 2 gr. par kilogr., détermine d'abord des convulsions, puis la paralysie et la mort.

La thyréoïdine serait composée d'au moins deux substances albuminoïdes, l'une présenterait les caractères des globulines, l'autre serait de la nature des diastases. Ce dernier produit très toxique jouerait pourtant un rôle important dans les effets curateurs du liquide thyroïdien ; il décomposerait et neutraliserait, par suite, la thyréoprotéine. La thyréoprotéine est, d'après Notkine, un produit des échanges nutritifs, la thyréoïdine un principe spécifique fabriqué par le corps thyroïde.

Pour Bajanoff, les accidents de la thyroïdectomie dépendraient de la présence et de l'accumulation dans l'organisme d'une leucomaïne, qu'il aurait pu isoler du sang et du cerveau de chiens en proie aux accidents convulsifs. C'est, d'après lui, cette leucomaïne qui serait l'agent d'intoxication.

En somme, on le voit, si nous pouvons raisonnablement admettre que les accidents de la thyroïdectomie, au moins parmi eux les accidents aigus, sont la conséquence d'une auto-intoxication, si les expériences que nous avons invoquées militent en faveur de cette hypothèse, il nous est encore impossible, à l'heure actuelle, de dire d'une façon quelque peu précise quels sont les agents toxiques. Ce que nous pouvons dire, c'est que ces poisons agissent surtout sur les centres nerveux, les faits précédents le montrent bien, et Gley en a donné depuis longtemps une preuve indirecte, en faisant voir que toutes les substances qui diminuent l'excitabilité des centres nerveux (chloral, bromures, antipyrine) peuvent diminuer ou même supprimer les accidents convulsifs. Le suc thyroïdien agirait, selon Schiff, par le même mécanisme.

Nous sommes donc encore très ignorants sur l'origine et la nature des poisons qui s'accumulent dans l'organisme des animaux éthyroïdés ; nous ne pouvons donc être bien éclairés sur le mécanisme par lequel la thyroïde lutte contre l'intoxication. Il faudrait d'abord connaître l'ennemi pour comprendre la défense. Mais ce dont il est impossible de douter, c'est de la réalité de cette défense. La remarquable découverte de l'opothérapie thyroïdienne est une preuve éloquente de son existence.

L'opothérapie thyroïdienne ; étude générale de ses effets.

Les premiers moyens employés pour remédier à la déficience thyroïdienne consistèrent à remplacer l'organe absent ou altéré, par des greffes de corps thyroïde. Cette idée, on le sait, remonte à Schiff, qui la réalisa le premier. Son exemple fut suivi par von Eiselsberg, puis par Sgobbo et Lamari, Canizzaro, Uhgetti (greffes hétéroplastiques), Christiani, etc. Ces expériences sur les animaux assuraient pour un un temps au moins la survie des sujets ; mais, au bout d'un certain délai, les greffes étaient résorbées et les animaux succombaient. Christiani put cependant sur le rat pratiquer des greffes durables persistant sans atrophie pendant la vie de l'animal. Le tissu du greffon, après avoir passé par la tuméfaction trouble, revient à l'état embryonnaire et commence à se régénérer : la régénération est complète vers le troisième mois.

Les greffes furent, on le sait, avantageusement remplacées par les injections de suc thyroïdien : à une méthode dont la réussite était aléatoire on substituait une méthode plus sûre et plus facile qui n'avait d'autre inconvénient que d'obliger à un traitement répété et de longue durée. Mais les avantages compensent les inconvénients. Déjà, en 1887, Bouchard avait eu l'idée d'employer les injections d'extrait de thyroïde dans le traitement du myxœdème. L'idée de Bouchard ne tarda pas à être réalisée. A peu près simultanément, Vassale en Italie, et Gley en France, montrèrent qu'on pouvait préserver les animaux thyroïdectomisés des accidents consécutifs en leur injectant dans les veines un extrait aqueux de corps thyroïde. Ce remarquable résultat, cette belle conquête de la physiologie expérimentale montrait la voie à suivre aux cliniciens. Du laboratoire, la méthode passa dans la clinique. Murray l'appliqua le premier, et aujourd'hui les succès de ce traitement ne se comptent plus.

L'application de cette méthode curatrice fut encore facilitée par le fait qu'observa Howitz, à savoir que les principes actifs de la thyroïde résistent à la disgestion et qu'on peut, par conséquent, substituer l'ingestion à l'injection de préparations thyroïdiennes.

Nombreux sont les cas où on a appliqué l'opothérapie thyroïdienne. Elle a rendu de signalés services non seulement dans le traitement du myxœdème spontané ou post-opératoire et de la tétanie, mais encore dans la cure de l'obsésité ou tout au moins de certaines obésités (*Muvray*, *Charrin* etc.). Sur l'animal, en effet, aucun autre extrait de tissu ou d'organes ne détermine un amaigrissement aussi rapide et aussi accentué. En dehors du myxœdème, de l'obésité, le suc thy-

roïdien a encore été employé pour combattre le goitre, les troubles de croissance, les anémies, les affections cutanées, psoriasis, ichthyose, etc. Il ne nous appartient par d'énumérer et d'étudier ces applications. Il nous importe seulement d'étudier et de connaître les effets sur l'organisme du traitement thyroïdien en général.

Il est bien vrai que ces effets doivent varier selon qu'on les étudie sur des sujets normaux ou anormaux, sur des obèses, sur des myxœdémateux.

Mais cependant ces effets présentent des caractères communs qui permettent, en somme, d'en faire une étude d'ensemble assez exacte.

Rappelons tout d'abord que, soit chez l'homme, soit chez les animaux, deux ordres d'accidents peuvent éclater après la suppression de la fonction thyroïdienne ; des troubles convulsifs (tétanie) des troubles cachectiques (cachexie strumiprive) identifiés au myxœdème. Ces accidents ne surviennent que si l'ablation du cops thyroïde a été complète. C'est contre ces deux ordres d'accidents que doit lutter la médication thyroïdienne.

Action du suc thyroïdien.

Dès 1886, R. Ewald avait montré que le suc thyroïdien possédait une toxicité réelle quoique assez faible. Depuis, on a constaté que l'extrait de thyroïde a des effets diurétiques très énergiques (Fenwik) ; il détermine encore la sécrétion d'une plus grande quantité de lymphe (Slosse et Godart). Oliver et Schäfer, et surtout Haskovec, nous ont appris qu'il possède aussi une action vaso-dilatatrice. Enfin tout récemment Livon a étudié l'action des extraits des diverses glandes à sécrétion interne sur la tension sanguine, et il conclut, à la suite de ses recherches, que la thyroïde doit être rangée au nombre des glandes hypertensives, c'est-à-dire qui augmentent la pression artérielle. Mais il faut bien dire que, parmi ces divers effets, beaucoup ne sont pas spéciaux au suc thyroïdien, par exemple l'action vaso-dilatatrice, l'augmentation de pression sanguine, voire l'hyperthermie légère qui accompagne souvent l'introduction, dans l'organisme, de préparations thyroïdiennes.

D'autres organes possèdent ces propriétés. Ce n'est donc pas dans ces effets, en quelque sorte banals, en tout cas non spéciaux à la thyroïde, qu'il faut chercher, semble-t-il, l'explication des bons effets de l'opothérapie thyroïdienne, car il n'y a là rien de bien spécifique. En revanche, l'opothérapie thyroïdienne, paraît exercer sur la nutrition une action puissante, au moins dans certains cas, action qui paraît lui appartenir beaucoup plus particulièrement qu'aux autres organes,

Cette action modificatrice de la nutrition peut se démontrer très simplement. Si on injecte à des lapins du suc thyroïdien, on les voit maigrir rapidement, puis succomber si on prolonge l'expérience. Au point de vue de ces effets, il n'est aucun organe qui égale le corps thyroïde. Mais quel est le mécanisme de cet amaigrissement rapide ? D'une façon générale, on peut dire que l'ablation de la thyroïde est suivie d'un abaissement du taux des échanges. Au contraire, sous l'influence du traitement thyroïdien, l'activité désassimilatrice paraît s'accroître notablement.

D'après Vermehren, après l'ablation de la thyroïde, le taux de l'excrétion azotée urinaire s'abaisse. Il augmente, au contraire, sous l'influence du traitement et peut ainsi atteindre le triple du taux normal. Cette hyperazoturie s'accompagne d'un amaigrissement rapide qui témoigne de l'activité des procès désassimilateurs.

Les expériences de Georgiewski parlent dans le même sens. A la suite d'injection ou d'ingestion aux chiens de thyroïde, il a observé : de l'accélération cardiaque, de l'hyperthermie de la polypnée, de la polyurie, de la polyphagie, de la polydypsie, de l'azoturie et parfois de la glycosurie. En continuant l'administration de suc thyroïdien, à cette première période d'excitation succède une dépression marquée qui se traduit par de la faiblesse, de l'anorexie, des vomissements et parfois une légère albuminurie. Sur la fin on observe des troubles paraplégiques, la perte des réflexes, des convulsions et la mort. Ainsi, au début, excitation manifeste, à la fin, dépression.

Le suc thyroïdien augmente la désassimilation, c'est là un fait qui paraît général et constant ; mais il s'agit de préciser. Sur quel ordre de matériaux porte plus spécialement cette action désassimilatrice ? Est-ce sur sur la réserve azotée ou hydrocarbonée ?

Pour Richter (observations sur l'homme), il y aurait simplement diminution du gain azoté, malgré une alimentation fournissant 40 calories par kilog. Le gain azoté, qui était de 5 gr. avant l'institution du traitement, s'est abaissé après à 3 gr. 20. En même temps, on a constaté une perte de poids rapide et sensible. Mais l'amaigrissement n'a pas entamé fortement, on le voit, la réserve protéique.

D'autre part, Gluzinski et Lemberger ont constaté, chez un sujet nourri surabondamment, que la consommation azotée n'augmente pas ; au début, il y a gain d'azote, mais, au bout de quelque temps, le sujet tend à perdre plus d'azote qu'il n'en absorbe, même avec une alimentation excessive.

Schöndorff a constaté, de son côté, que la réserve albuminoïde n'est attaquée qu'après la réserve hydrocarbonée.

Canter a ingéré à un chien en équilibre de nutrition 2 à 6 gr. par

jour de thyroïde de mouton. Il a constaté : un accroissement de la quantité d'urines, une augmentation de l'urée et des phosphates. En forçant la dose (20 gr.), il a noté de l'élévation thermique, un amaigrissement considérable avec élimination plus marquée des éléments urinaires et en particulier des phosphates. Cette phosphaturie a été signalée aussi par Roos.

Enfin, d'après Scholz, il se produirait une élimination plus considérable d'azote et de chlore urinaires, mais non des phosphates urinaires. Le phosphore s'éliminerait surtout par les féces.

Les expériences de Treupel, Dinkler, Ord, White, Bleibtreu, Burger Vendelstadt nous montrent également l'augmentation de l'excrétion azotée, celles de Irsai, Vas et Gara, l'augmentation de l'acide urique.

Mais je veux signaler plus particulièrement les expériences nombreuses et méthodiques exécutées par Ver Eecke, de 1894 à 1897, sur l'élimination urinaire dans l'*éthyroïdisation*, l'*hypothyroïdisation* et l'*hyperthyroïdisation*. Ses conclusions sont les suivantes :

La thyroïdectomie totale ou partielle diminue la quantité d'urines dans de fortes proportions. Au contraire, l'ingestion de thyroïde produit la diurèse.

Au point de vue des échanges azotés : la thyroïdectomie diminue l'excrétion d'azote, l'hyperthyroïdisation l'augmente au contraire.

Cette augmentation n'est d'ailleurs pas durable dans un organisme sain.

Pour les phosphates, diminution après la thyroïdectomie, augmentation sous l'influence du traitement, augmentation très marquée dans l'hyperthyroïdisation. Cette phosphaturie devrait, selon l'auteur, être attribuée à des perturbations dans la nutrition du système osseux plutôt que du système nerveux.

Enfin, les chlorures urinaires augmentent parallèlement à la diurèse.

En somme, la thyroïdectomie ralentit les échanges; le traitement thyroïdien et l'hyperthyroïdisation les accélère.

Cette accélération des échanges nutritifs se traduit aussi par des modifications dans l'absorption d'oxygène et l'excrétion d'acide carbonique, comme l'établissent les expériences de Stuve, Thiele et Nehung et surtout Magnus Lévy. Ce dernier a constaté que, sous l'influence du traitement thyroïdien, les échanges respiratoires sont très augmentés chez certains myxœdémateux (76 0/0), accrus mais beaucoup moins chez certains obèses (8 0/0), non influencés chez d'autres sujets.

Ces perturbations nutritives peuvent aller parfois plus loin : par exemple, jusqu'à la glycosurie, observée quelquefois, quoique assez

rarement. Généralement, cette glycosurie cesse quand on suspend le traitement (Strauss, Bettmann, G. Ballet et Enriquez, Georgiewski, Dennig, Ewald, von Noorden, Dale James). La pathogénie de cette glycosurie est assez obscure ; elle ne se produirait pas chez des chiens soumis à un régime exclusivement carné (Georgiewski). Chose remarquable, c'est quand l'urine contient le moins de matières incomplètement oxydées, qu'elle renferme le plus de sucre. La glycosurie en question ne peut donc être attribuée à un ralentissement de la nutrition. D'après von Noorden, elle pourrait s'expliquer en admettant que la sécrétion interne de la thyroïde empêche la formation de la graisse aux dépends du sucre.

C'est, en effet, l'amaigrissement qui est le phénomène objectif le plus apparent à la suite de la médication thyroïdienne. C'est la réserve graisseuse qui est la première entamée dans ces processus désassimilateurs. Il y a plus, l'assimilation des graisses diminue notablement (de 1.33 à 4.43 0/0), comme l'a constaté Tikanadze. On comprend que le poids des sujets diminue rapidement et notablement.

C'est probablement par l'intermédiaire du système nerveux que ces modifications nutritives se produisent. Mais rien n'empêche d'admettre aussi l'hypothèse d'une action directe sur les éléments des tissus. Il est impossible, à l'heure actuelle, de dire par lequel de ces deux procédés la sécrétion interne de la thyroïde agit comme régulateur de la nutrition.

Quoi qu'il en soit, il paraît bien résulter de toutes les expériences faites que la suppression de la fonction thyroïdienne détermine un abaissement des échanges, que relève le suc thyroïdien et qu'il exagère même notablement quand l'administration en est faite longtemps et à doses élevées. Les résultats sont tels, dans ce dernier cas, qu'il semble qu'on ait affaire à une véritable intoxication. Est-ce à une intoxication de ce genre, à une hyperthyroïdisation que seraient dus les symptômes du goitre exophtalmique, ou à une altération qualitative de la sécrétion interne thyroïdienne, ou même plus simplement à une diminution de cette sécrétion, la question n'est pas résolue, et je n'ai d'ailleurs pas à m'en occuper.

Mais je dois ajouter que l'infériorité physiologique qui succède à la thyroïdectomie peut se traduire encore par une plus faible résistance des animaux à l'infection et aux toxines microbiennes, comme l'ont vu Gley et Charrin, Bianchi, Mariotti. Dans un autre ordre de faits, le suc thyroïdien paraît agir favorablement dans le renforcement de la résistance à la fatigue neuro-musculaire. Des tracés de fatigue pris par Mossé avant et après l'administration de préparations thyroïdiennes chez certains sujets en font foi. Le suc thyroïdien, dans

ces cas, agit-il simplement comme stimulant du système nerveux central ou comme antitoxique vis-à-vis des produits engendrés par les muscles fatigués, c'est ce qu'il est difficile de dire, bien que je penche pour ma part pour la première hypothèse. En tout cas, le fait existe.

Tels sont, exposés le plus brièvement possible, les effets de l'introduction dans l'organisme des produits de la sécrétion thyroïdienne.

De l'examen de ces effets, on peut conclure que l'opothérapie thyroïdienne paraît être un puissant modificateur de la nutrition. Est-ce simplement comme stimulant des échanges qu'agirait le suc thyroïdien pour prévenir et combattre les effets de la thyroïdectomie et par suite, ces effets eux-mêmes ne seraient-ils que la conséquence d'un simple ralentissement de la nutrition. C'est une opinion qu'on a soutenue. Je la discuterai brièvement tout à l'heure, mais auparavant je dois exposer les tentatives de la chimie physiologique pour extraire et isoler de la glande les principes spécifiques curateurs.

Des substances spécifiques de la sécrétion interne de la thyroïde.

Aussitôt, en effet, que les effets remarquables de la médication thyroïdienne commencèrent à être connus, on chercha à retirer du corps thyroïde les substances qui donnent au suc thyroïdien son activité particulière.

En 1895, Vermehren en précipitant par l'alcool un extrait glycériné de thyroïdes obtint une substance qu'il appela *thyroïdine*. Désignation peu heureuse en ce qu'elle confond sous un seul nom des produits divers non caractérisés. Quoi qu'il en soit, ce produit possédait les propriétés curatives du suc thyroïdien vis-à-vis du myxœdème.

En 1895, Notkine put extraire de la thyroïde, comme je l'ai dit, deux principes toxiques : la *thyréoprotéide* et la *thyréoïdine*. Le premier, produit des échanges organiques, est précipité de l'extrait thyroïdien (débarrassé au préalable des graisses et de l'acide lactique par l'éther) par des solutions saturées de sels, surtout de sulfate d'ammonium ainsi que de sulfate de magnésie ou de chlorure de sodium. A l'état sec, il se présente sous la forme de lamelles transparentes. Il est toxique ; on peut s'en servir pour le traitement du goître exophtalmique.

La thyréoïdine, insoluble dans l'alcool, est de la nature des enzymes. Elle se présente sous l'aspect d'une poudre hygroscopique d'un jaune pâle donnant une solution visqueuse. Ce corps, encore plus toxique que le premier, serait cependant le principe spécifique curateur ; il décomposerait la thyréoprotéide et lui enlèverait toute acti-

vité. Ce serait le principe spécifique élaboré par les cellules de la glande thyroïde.

A cette époque également, Roos, d'une part, et Schäfer de l'autre, montrèrent que l'extrait thyroïdien conservait ses propriétés, même après ébullition en présence de la soude au centième.

En raison même de cette résistance à la chaleur, Sigmund Frœnkel pensa que le principe actif n'est pas une albumine, Il observa que le *précipité de matières albuminoïdes* obtenu en traitant l'extrait aqueux à froid de thyroïde par l'acide acétique est sans action vis-à-vis des accidents de la thyroïdectomie. Par contre, la liqueur filtrée et neutralisée est active. Après précipitation par l'acétate de plomb dont on sépare l'excès par l'hydrogène sulfuré, on extrait par l'alcool et on retire de l'extrait alcoolique une substance soluble dans l'eau, cristallisable, précipitant par le réactif de Millon le sublimé, insoluble dans l'éther et l'acétone. Cette substance répond à la formule : $C^6 H^{11} A_2^3 O^2$. Sa composition élémentaire serait $\begin{cases} C = 35,64 \\ H = 5,56 \\ A_2 = 20,25 \end{cases}$

Ce serait une guanidine substituée dérivant de l'acide succinique. A cette substance Frœnkel donna le nom de *thyréoantitoxine*.

Presque en même temps, Drechsel obtint avec la thyroïde de porc deux bases différentes qui toutes deux exerceraient un heureux effet sur les suites de la thyroïdectomie. Une d'elles paraît identique à la thyréoantitoxine de Frœnkel.

Nous arrivons enfin à la remarquable découverte de Baumann (1896), qui constitue, on ne peut le nier, un progrès considérable dans l'étude de la fonction thyroïdienne. On soupçonnait depuis longtemps l'existence d'un rapport entre l'iode et le goître. Or, voici que Baumann annonça qu'il avait pu retirer de la thyroïde une matière protéïque contenant de l'iode. Il la nomma *iodothyrine* ou *thyroïodine* Ce serait la vraie substance active, la seule même active de l'extrait thyroïdien,

On peut obtenir l'iodothyrine en traitant la glande par l'eau bouillante acidifiée au 10e par l'acide sulfurique. La liqueur filtrée laisse déposer par refroidissement un précipité floconneux brun qui renferme la substance active. Ce précipité desséché est épuisé par de l'alcool à 90° bouillant, qui dissout l'iodothyrine. On évapore l'alcool, on se débarrasse des matières grasses et on dissout le résidu dans une solution de soude à 1 °/₀. On neutralise par un excès de SO^4H^2, l'iodothyrine se précipite sous la forme de flocons bruns insolubles dans l'eau pure, solubles dans l'alcool, très solubles dans les alcalis libres.

Dans un deuxième mémoire, en collaboration avec Roos, Baumann

montra qu'on pouvait extraire l'iodothyrine soit en digérant les glandes dans un suc gastrique artificiel, soit en les épuisant par l'alcool, un mélange d'eau et de glycérine, soit enfin, et c'est le meilleur procédé, en faisant un extrait de thyroïde dans l'eau salée à 7,5 ‰. On filtre, on fait passer un courant de CO^2 qui précipite les globulines. On filtre à nouveau, on acidifie, on fait bouillir, il se précipite une combinaison d'albumine et de thyroïdine.

Cette substance existerait dans la glande sous forme *iodothyroalbumine* et d'*iodothyroglobuline*. Ces combinaisons détruites mettent en liberté l'*iodothyrine*.

C'est une substance organique renfermant de l'azote (1 à 0,5 %) et de 3 à 10 % d'iode, proportion considérable comme on le voit. L'iodothyrine extraite représente 0,2 à 0,5 % du poids total de la thyroïde.

Sans préjuger du rôle de cet iode ainsi fixé dans l'iodothyrine, on peut dire que par lui-même le fait de l'union de ce métalloïde avec une substance protéique présente un très grand intérêt. On sait, en effet, aujourd'hui, quelles modifications peut apporter à l'action sur l'organisme d'un élément minéral le fait d'être uni à des corps d'une grande complexité moléculaire comme les matières protéiques. Il en est ainsi pour le fer uni à l'hémoglobine ou à certaines nucléoprotéides oxydantes (Spitzer), le manganèse à la laccase (G. Bertrand).

Baumann a parfaitement compris d'emblée l'importance de sa découverte : l'existence dans l'organisme animal d'une substance iodée dans sa molécule. Il a aussitôt cherché à déterminer la proportion d'iode contenu dans l'économie et sa localisation. Malheureusement, la mort ne lui a pas laissé le temps de poursuivre ses recherches. Gley a entrepris une enquête semblable, et, de ses travaux encore non terminés, il résulte qu'il n'existe que de très faibles quantités d'iode dans le sang, le foie, la rate, les capsules surrénales, pas du tout dans les ganglions lymphatiques, le thymus, l'hypophyse, les ovaires. Baumann n'avait, de son côté, trouvé que des traces d'iode dans des thymus de jeunes taureaux. On peut donc admettre que la thyroïde a une affinité particulière pour l'iode et qu'elle possède en quelque sorte le pouvoir de fixer cet élément.

La quantité d'iode que contient la thyroïde varie d'ailleurs selon les espèces animales et dans la même espèce, selon l'origine des animaux. On comprend que l'alimentation aussi joue un rôle. Les animaux nourris avec du poisson de mer ont donné à Baumann des thyroïdes plus riches en iode.

Enfin Baumann montra que l'iode disparaît du corps thyroïde atteint de goître. A. Oswald, au contraire, a pu trouver des tumeurs goîtreuses riches en iode. Mais la contradiction n'est qu'apparente.

Il faut distinguer, en effet, les goîtres colloïdaux des goîtres strumeux, c'est-à-dire qui ont subi la dégénérescence conjonctive. Dans ces cas il n'y a pas d'iode. Or, on en trouve au contraire dans les goîtres colloïdaux, et les individus atteints de cette affection ne présentent pas les symptômes de la cachexie strumiprive.

Enfin l'affinité de la thyroïde pour l'iode apparaît nettement quand on introduit de l'iode ou des préparations iodées dans l'économie.

On voit quel intérêt présente la découverte de Baumann. Ce n'est pas, à vrai dire, que l'importance de l'iodothyrine au point de vue du traitement du myxœdème n'ait été et ne soit encore aujourd'hui contestée.

Pour Drechsel et Kocher Junior, pour Wormser, A. Exner, l'iodothyrine ne serait pas le principe spécifique du traitement thyroïdien et pour Frœnkel en particulier, le vrai principe actif serait sa thyréoantitoxine.

Par contre, les expériences de Treupel, Grawitz, Hennig, Roos Dinkler, Irsai, Vos et Gara, Schöndorff, Gluzinski et Lemberger Barteit, F. Voit, ont montré que l'iodothyrine produit à elle seule les effets du suc thyroïdien complet, aussi bien dans le myxœdème que dans l'obésité. Il semble bien résulter de ces recherches que la thyroïdine doit être considérée comme le principe actif de la médication thyroïdienne. A ce point de vue, des expériences très bien conduites de Magnus Lévy paraissent trancher le débat en faveur de la thyroïodine. Etudiant chez des myxœdémateux à jeun les échanges respiratoires, il a observé des résultats assez différents, suivant que ses malades étaient soumis au régime des tablettes thyroïdiennes, de la thyréoantitoxine ou de l'iodothyrine. L'absorption d'oxygène et la production d'acide carbonique étaient à peu près les mêmes avec la thyroïodine et la thyroïde en nature. Avec la thyréoantitoxine, l'activité des échanges respiratoires était notablement plus faible.

En somme, si nous envisageons l'ensemble des résultats de ces expériences diverses, il apparaît que l'iodothyrine comme le suc thyroïdien en nature augmente la quantité d'urines, la quantité d'azote total, de chlore et de phosphore excrétés ainsi que l'absorption d'oxygène et le dégagement d'acide carbonique. *Au point de vue de ses effets sur la nutrition*, la substance isolée par Baumann paraît donc bien douée des propriétés de l'extrait thyroïdien tout entier.

Mais les troubles qui suivent la suppression de la fonction thyroïdienne ne sont pas univoques. Ils ne consistent pas uniquement en un abaissement progressif et marqué de l'activité des échanges nutritifs. Ce n'est pas seulement d'une maladie bradytrophique qu'il

s'agit. Il y a encore les accidents nerveux convulsifs qui ressortissent logiquement d'une intoxication. D'ailleurs, dans combien de cas n'observe-t-on pas des diminutions de l'activité nutritive encore plus marquées sans qu'il se produise pourtant les accidents caractéristiques de la thyroïdectomie ! Non, s'il est vrai que les troubles trophiques cachectiques dominent dans beaucoup de cas la scène morbide, il n'est pas vrai que ces troubles la constituent à eux seuls. Par suite, la théorie qui cherche à expliquer tous ces accidents par une diminution profonde de l'activité des échanges est manifestement insuffisante.

L'iodothyrine est un stimulant puissant de la nutrition ; s'ensuit-il qu'elle puisse aussi être un contrepoison capable de neutraliser ou de détruire les substances toxiques qui s'élaborent dans les tissus des animaux éthyroïdés ? Possède-t-elle à ce point de vue les mêmes effets curateurs que le suc thyroïdien ?

Selon Frœnkel, ce serait la thyréoantitoxine qui seule pourrait prévenir et arrêter les accès convulsifs. Pour résoudre cette question, Wormser a traité des animaux éthyroïdés les uns avec de la thyroïde desséchée, les autres avec l'iodothyrine, de l'iodalbumine, de la thyréoalbumine, de l'iodure de potassium, de la caséiniodine, de l'extrait de thymus, de capsules surrénales. Il constata que l'iodothyrine est impuissante à prévenir les accidents aigus. Il en est ainsi de chacune des autres substances prises isolément. Aucune d'elles ne saurait remplacer l'ensemble, c'est-à-dire le suc thyroïdien.

De son côté, Gley n'a pu réussir non plus à sauver ses animaux avec l'iodothyrine, mais il n'attache pas grande importance à ces résultats négatifs, « sachant, dit-il, par une expérience longue et déjà ancienne, combien il est difficile d'améliorer même par des injections intraveineuses de suc thyroïdien l'état des animaux opérés, tellement sont violents et rapides les accidents ; d'autres fois, on a affaire à des animaux qui présentent des périodes de rémission spontanée ». Ajoutons que Gley a trouvé l'action cardio-vasculaire de l'extrait thyroïdien (signalée par Haskovec, Olivier et Schafer) beaucoup plus marquée que l'action cardio-vasculaire de l'iodothyrine.

Cette influence de la thyroïde ou, pour mieux dire, les rapports physiologiques entre le cœur et la thyroïde ont été étudiés d'une façon spéciale par de Cyjon. Pour lui, l'iodothyrine exerce une action prononcée sur les nerfs du cœur et des vaisseaux et particulièrement sur les fonctions du nerf dépresseur. Il existerait dans le nerf dépresseur des fibres susceptibles d'agir par voie réflexe sur les accélérateurs cardiaques et l'appareil oculo-moteur et par voie directe sur la glande thyroïde. L'influence réciproque que le cœur et la thyroïde pour-

raient exercer l'un sur l'autre par l'intermédiaire du dépresseur permettrait d'expliquer les principaux symptômes de la maladie de Basedow.

L'iodothyrine, d'après de Cyon, est destinée 1° à activer le fonctionnement des centres nerveux qui régularisent les battements du cœur et la circulation. *La fonction de la glande consisterait à transformer l'iode et les sels d'iode parvenus dans le sang en une combinaison organique l'iodothyrine* et à débarrasser ainsi les centres nerveux d'une substance toxique très dangereuse. En effet, l'iode exercerait une action paralysante sur les centres des nerfs dépresseurs et du pneumogastrique.

2° Par l'intermédiaire des fibres qu'il envoie aux deux laryngés le cœur dirige lui-même la production de l'iodothyrine.

3° Les nerfs de la thyoïde auraient une double origine. Les deux nerfs laryngés fournissent les vaso-dilatateurs, le ganglion cervical supérieur et le sympathique cervical les vaso-constricteurs. La distribution anatomique de ces nerfs varie d'ailleurs considérablement aussi bien chez le chien et le cheval que chez le lapin.

Relativement à l'influence des nerfs sur la thyroïde, les expériences ne sont pas nombreuses.

D'après Katzenstein, l'excitation prolongée des nerfs ne parait amener aucun changement histologique dans la glande ; leur section provoque la dégénérescence du tissu thyroïdien.

A. Exner sur des chats enlève la thyroïde d'un côté et resèque les nerfs laryngés de l'autre côté, sans enlever le lobe correspondant. Deux de ces animaux sur six présentèrent de l'hyperesthésie, de l'immobilité apathique, puis de la tétanie et les convulsions classiques. Ces phénomènes s'amendèrent et les animaux guérirent. Sur les autres animaux, les phénomènes furent moins marqués. L'ablation du deuxième lobe de la thyroïde entraîne rapidement la tétanie et la mort. La section d'un seul laryngé supérieur ou inférieur produit des effets variables suivant l'animal. La section seule des quatre nerfs droits et gauches entraina la mort, un seul animal sur dix survécut et eut de la tétanie très marquée. L'examen des glandes énervées ne montra pas de modifications appréciables au point de vue anatomique ni au point de vue de la teneur en iode. Ce dernier fait tendrait à montrer selon l'auteur, que l'iodothyrine est sans relations avec la tétanie.

Ces expériences sont encore trop peu nombreuses pour autoriser des conclusions précises.

Le corps thyroïde peut-il être suppléé par d'autres organes ? Rogowitchs, dans ses expériences sur le corps thyroïde, avait été frappé de

l'innocuité de l'ablation chez certains animaux, chez le lapin entre autres. Il fut ainsi amené à se demander si un autre organe ne vicariait pas la glande thyroïde enlevée. L'examen des cerveaux des lapins ainsi que des chiens opérés lui montra des modifications du côté de la glande pituitaire : une véritable hypertrophie qu'il considéra comme compensatrice. D'autre part, l'ablation de la glande pituitaire réalisée par Gley, par Vassale et Sacchi (1893), est suivie dans la plupart des cas de la mort des animaux; dans certains cas, comme l'a vu Gley, de phénomènes cachectiques analogues au myxoedème. Ce dernier fait a été constaté par Gley sur des lapins qui avaient subi au préalable l'ablation du corps thyroïde. En présence de ces faits, on était assez naturellement conduit à admettre une corrélation entre la glande pituitaire et la glande thyroïde.

Mais, comme le fait remarquer Rosenblatt, la nature des altérations du corps pituitaire après la thyroïdectomie n'autorise pas à conclure d'une façon précise à une vicariance. Pour Rosenblatt, les altérations de l'hypophyse seraient le résultat des troubles vasculaires qui se produisent après la thyroïdectomie. Ajoutons que la ressemblance de structure de l'hypophyse avec la thyroïde n'est qu'éloignée comme l'a établi Carrière ; que l'hypophyse s'hypertrophie et subit la dégénérescence celloïdale dans d'autres processus pathologiques du cerveau et des méninges. Enfin, s'il est vrai que la pituitaire soit en corrélation fonctionnelle avec la thyroïde, pourquoi, dit Rosenblatt, les animaux (chien et chat) possédant une glande pituitaire d'un volume relativement très petit succombent-ils à l'ablation de cet organe?

Il s'ensuivrait donc que l'hypophyse doit jouer un rôle important, mais rien ne prouve que ce rôle soit analogue à celui de la thyroïde, et les altérations constatées dans la pituitaire après la thyroïdectomie seraient plutôt dégénératives et sous la dépendance des troubles vasculaires. Quant aux faits observés par Gley, on pourrait les expliquer en admettant que par le fait de la thyroïdectomie antérieure l'animal (lapin) est mis en état d'infériorité physiologique, de *minoris resistantiæ*. Dès lors une opération aussi grave que celle de la destruction de la pituitaire a pu déterminer l'éclosion de phénomènes cachectiques en imminence desquels, pour ainsi dire, l'animal se trouvait.

Le rôle vicariant du corps pituitaire n'est donc pas établi. J'en dirai de même et *a fortiori* du rôle vicariant de la rate soutenu par Zanda. Les expériences faites ne permettent pas de l'admettre.

En revanche, d'après des observations récentes de Lindeman il semblerait qu'il existât une corrélation entre le foie et la thyroïde. Dans quatre cas d'ictère chronique, l'examen de la thyroïde a démontré

l'existence d'une suractivité fonctionnelle caractérisée par l'accumulation d'une quantité considérable de substance colloïde dans les follicules. Cette suractivité fonctionnelle, d'après l'auteur, s'expliquerait par une véritable suppléance du foie par la thyroïde, qui aurait alors pour effet de remédier à l'action antitoxique insuffisante du foie altéré.

Des observations de Ver Eecke, tendent à montrer au contraire que les lésions sont purement dégénératives.

Les glandules parathyroïdes.

Jusqu'ici nous pouvions croire que l'appareil thyroïdien se réduisait au corps thyroïde. Mais voici que les recherches des anatomistes, des embryologistes et surtout des physiologistes, nous montrent que cet appareil est, en réalité, beaucoup plus complexe.

C'est Gley, le premier, qui attira l'attention sur de petits organes plus ou moins voisins du corps thyroïde, et dont le rôle est des plus importants. On ne s'expliquait pas, en effet, pourquoi certains animaux, en particulier le lapin, survivaient à la thyroïdectomie. Gley montre que ces animaux succombaient comme les autres quand on enlevait, en même temps que la glande principale, les glandes voisines (bien improprement appelées glandules accessoires) qui, à cause de leur petitesse, avaient pu facilement passer inaperçues.

Au point de vue anatomique, ces organes avaient été signalés chez le chien par Cresvel Baber et, chez l'homme, par Sandström. Mais ces découvertes passèrent inaperçues, et c'est à Gley que revient incontestablement l'honneur d'avoir mis en lumière l'existence et surtout l'importance fonctionnelle de ces glandules. Ces organes sont au nombre de quatre, deux par lobe, et non au nombre de deux, comme on l'avait cru tout d'abord. Gley a montré que les animaux échappent aux suites de la thyroïdectomie si on a soin de ne pas enlever avec la glande principale les glandes externes. De même, si, respectant le corps thyroïde, on enlève seulement les glandules externes, aucun trouble ne survient. Quand les glandules internes furent découvertes, Vassale et Generali réalisèrent l'ablation totale des quatre glandules (externes et internes) en respectant le corps thyroïde. Les animaux (chiens) moururent avec tous les accidents de la thyroïdectomie. Gley confirma ces résultats, et Rouxeau les vérifia également dans un grand nombre d'expériences sur les lapins.

Moussu, qui d'abord avait vivement combattu les conclusions de Gley, relativement à l'importance de ces petits organes, et qui avait prétendu que ces organes n'existaient pas ou n'avaient aucune signi-

fication fonctionnelle, fut obligé de se rendre à l'évidence, et, dans sa thèse inaugurale, il admet pleinement l'existence et l'importance fonctionnelle des glandules parathyroïdes. Il vit que leur ablation, chez les jeunes animaux, déterminait un état crétinoïde particulier.

Aujourd'hui, à la suite des expériences de Gley, de Quervain, Hofmeister, Verstraeten et Vanderlinden, Cadéac et Guinard, Rouxeau, Walter Edmunds, Capobianco, Vassale et Generali, Christiani, Ver Eecke..., l'importance fonctionnelle des glandules parathyroïdes nous apparaît comme au-dessus de tout conteste.

En présence des résultats expérimentaux dont j'ai parlé, il semblerait que la conclusion la plus naturelle serait la suivante : la glande thyroïde principale n'est qu'accessoire, et les organes, qu'on croyait accessoires, sont la partie essentielle de l'appareil thyroïdien. Il faudrait bien se garder de poser des conclusions aussi catégoriques. Ne savons-nous pas, en effet, que l'ablation seule du corps thyroïde principal, si elle n'entraîne pas le plus souvent à sa suite les accidents convulsifs, produit chez les jeunes animaux un état cachectique analogue au myxœdème (von Eiselsberg, Hofmeister, Moussu) ?

On pourrait, dès lors, penser que l'ablation de la glande principale entraîne seulement des troubles trophiques, tandis que celle des glandules amène les convulsions, la tétanie, les accidents aigus en un mot. En d'autres termes, le rôle nutritif serait dévolu à la glande, le rôle antitoxique aux glandules.

Mais cette distinction, la physiologie ne la justifie pas, au moins encore. Comme le fait remarquer Gley, « pour que cette conception prît un caractère positif, il faudrait que chez tous les animaux, adultes aussi bien que jeunes, la suppression de la glande donnât lieu à la cachexie spéciale, caractéristique, en règle aussi générale que l'extirpation des glandules produit les accidents typiques et la mort. Or, jusqu'à présent, cette série primordiale d'expériences n'a pas été faite sur des animaux adultes. »

Reste enfin une troisième hypothèse, proposée par Gley, et c'est par elle que je terminerai. La conception de Gley pourrait se résumer ainsi : les deux parties de l'appareil thyroïdien, glande et glandules, sont associées fonctionnellement. Les glandules prépareraient le produit de sécrétion, qui se déposerait ensuite dans la glande.

Qu'une telle association existe, cela n'a rien que de très physiologique. Les exemples ne sont pas rares de semblables corrélations fonctionnelles entre organes différents, foie et pancréas (Chauveau et Kaufmann), rate et pancréas (Schiff et Herzen) ; une telle corrélation

existe probablement aussi entre la substance corticale et la substance médullaire des capsules surrénales (Mühlmann, Swale Vincent).

D'ailleurs, il est un fait bien démontré, c'est celui de l'hypertrophie des glandules après l'ablation de la glande principale (Gley), ce qui ne veut pas dire, au reste, que les glandules soient des glandes thyroïdes à l'état embryonnaire, puisque nous savons par les expériences de Christiani que les glandules greffées gardent toujours leur structure propre. Enfin, les expériences de Vassale et Generali, qui ont constaté la disparition de la substance colloïde des lymphatiques de la glande à la suite de l'ablation des glandules, constituent un argument indirect en faveur de la théorie de Gley.

Mais comment vérifier expérimentalement le bien-fondé de cette conception ?

Jusqu'à plus ample informé, l'iodothyrine paraît bien être le principe spécifique de la sécrétion interne de la thyroïde. Un corps thyroïde en pleine activité contient de l'iode, un corps thyroïde atrophié n'en contient plus.

1° Si donc les glandules sont destinées à préparer la sécrétion interne du corps thyroïde, nous devons trouver de l'iode dans ces petits organes et en plus grande quantité qu'à l'état normal si on a enlevé le corps thyroïde

2° Inversement, le corps thyroïde ne devra plus renfermer d'iode ou tout au moins n'en contenir qu'une quantité bien inférieure à la normale après l'ablation des glandules.

Ce sont ces deux ordres de faits que Gley a essayé de vérifier expérimentalement.

Or, ses expériences lui ont démontré la présence de l'iode dans les glandules. Il a constaté qu'après l'ablation du corps thyroïde, les glandules restantes contenaient autant d'iode que l'appareil thyroïdien tout entier d'animaux témoins. Voilà la vérification du premier point.

Quant au second, ses recherches ne sont pas encore terminées.

Mais tels quels, ces premiers résultats présentent un grand intérêt, s'il est bien vrai que la présence de l'iode caractérise la fonction thyroïdienne. Ils nous montrent toute l'importance de ces petits organes qui avaient passé si longtemps inaperçus. Ils nous apprennent enfin à ne pas juger de l'importance d'un organe seulement par son volume, et que les plus minimes agglomérations cellulaires peuvent jouer dans l'organisme un rôle des plus essentiels.

III

Action physiologique de l'Opothérapie thyroidienne.

L'exposé qui précède montre combien d'incertitudes laisse encore subsister l'étude expérimentale des effets produits par l'administration des préparations thyroïdiennes. Il en est de même des observations faites au sujet de leur action sur l'homme sain, les convalescents et les malades. Cette action se traduit par des symptômes fonctionnels et par une modification de la nutrition générale. A ces deux points de vue, que nous allons examiner séparément, il existe de très sensibles différences dans le mode de réaction individuelle.

A. Troubles fonctionnels. — Thyroidisme. — Plusieurs médecins en bonne santé ont fait des essais sur eux-mêmes. Parmi les diverses relations publiées, nous en prendrons deux qui mettent en relief cette inégalité d'action suivant les sujets.

M. Bories, étudiant en médecine, prend quotidiennement, pendant 12 jours, 5 grammes de glande thyroïde fraîche[1]. Vers le dixième jour seulement, il ressent quelques troubles peu marqués qui s'accentuent les onzième et douzième jour (crampes d'estomac, céphalalgie, palpitations, vertiges) et cessent dès que le médicament est supprimé. La diurèse n'avait subi qu'une très légère augmentation, la respiration, la température, le poids, n'avaient subi aucun changement.

M. Gagn..., candidat en médecine[2], prend pendant 10 jours consécutifs une dose un peu moindre (un lobe ou un lobe et demi par jour). Dès le second jour, phénomènes d'excitation et de courbature. Vers le dixième jour, les désordres atteignent un sévère degré d'intensité. La marche devient difficile, les mains tremblent au point de rendre l'écriture impossible, le pouls bat de 130 à 160 ; insomnie persistante, courbature violente, nervosité extrême, vapeurs, sueurs abondantes, céphalée continuelle ; le cerveau semble éclater sous la poussée de mouvements congestifs, et bientôt sa famille s'aperçoit «que les yeux lui sortent de la tête. » On interrompt l'expérience, et les symptômes s'amendent rapidement.

Nous avons rapporté ces deux exemples parce que, toutes réserves

[1] Thèse citée. Toulouse, 1896.

[2] Combes ; *Le myxœdème*, pag. 116.

faites sur l'idiosyncrasie personnelle, les conditions extrinsèques sont comparables. Il s'agit, dans les deux cas, d'hommes jeunes, en bonne santé apparente, à peu près du même âge, prenant à peu près pendant un même temps la glande fraîche, à doses très voisines. L'un n'éprouve que des désordres peu marqués, l'autre réalise à un haut degré la perturbation générale et fonctionnelle caractéristique de l'intoxication par le suc thyroïdien, désignée sous le nom de *Thyroïdisme*[1] et qui, il est facile de le voir à la lecture de l'observation, présentait la plus grande analogie avec la maladie de Basedow.

Des différences du même genre peuvent s'observer chez les malades justiciables de la médication thyroïdienne. Aussi, en raison de son activité, celle-ci doit-elle être dirigée avec la plus grande prudence. MM. Bouchard[2], Marie et Guerlain[3], Gley[4], qui ont publié en France les premières observations de traitement du myxœdème par l'opothérapie, ont, dès le premier jour, appelé l'attention sur les accidents qui accompagnent la mise en œuvre de cette nouvelle thérapeutique. Accidents ordinairement légers au début, mais qui peuvent devenir graves ou mortels, si l'on ne modère ou supprime l'administration des préparations thyroïdiennes.

L'accélération, la faiblesse et surtout l'*instabilité du pouls*, sont les premiers symptômes qui signalent l'imprégnation toxique.

L'*instabilité du pouls*, caractérisée par la rapide augmentation des pulsations (20, 30, 40), sous l'influence du moindre effort, précède la *tachycardie*, qui s'établit et s'accentue quand le thyroïdisme devient plus évident. Avec M. Béclère[5], nous avons insisté à plusieurs reprises dans notre enseignement, dans nos travaux et ceux de nos élèves sur la valeur séméiologique de ce symptôme. Par lui, le

[1] D'après Ewald, la faiblesse, l'anorexie, les nausées, la soif, l'insomnie, les vertiges, les douleurs lombaires, la fréquence du pouls, les palpitations, l'oppression, les accès de sténocardie qui peuvent aller jusqu'à causer la mort dans quelques cas sont les résultats de l'accroissement subit survenu dans le métabolisme ; ces troubles se retrouveraient plus ou moins accentués dans toutes les modifications brusques de nutrition liées à une destruction rapide des albuminoïdes et à l'augmentation de combustion des graisses. *Ueber therapeutische Anwendung der Schildrüsenpräparate* (*Berliner Kl. Wochenschrift*, 1896, pag. 405). XIVe Congrès allemand de médecine. *Médecine moderne*, pag. 262-268, 1896.

[2] Congrès pour l'avancement des Sciences. Pau, 1892.

[3] *Bull. Soc. méd. des hôpitaux*, février 1894, pag. 83.

[4] *Arch. de Phys.*, 1892, pag. 747.

[5] Béclère ; *Soc. méd. des hôpitaux*, octobre 1894, pag 631. — 1895, 18 janvier; — 1896, pag. 36, 637. — Mossé ; Thèse de Montpellier, 1895 ; Th. Bones, 1896; Congrès de Médecine, Bordeaux (1895).

médecin est informé que la résistance du cœur est déjà touchée et qu'il faut diminuer ou cesser le médicament [1].

Celui-ci agit, en effet, comme un poison du cœur. Il peut déterminer la mort par syncope, chez le singe (Béclère) et chez l'homme. Les exemples de cette complication redoutable ne sont plus aujourd'hui très rares. Le danger menaçant quand le pouls offre ces caractères de faiblesse, rapidité, inégalité, peut se produire encore après que la médication a été interrompue. Le poison thyroïdien, comme la digitale, fait encore sentir son effet sur le cœur après que le médicament a été interrompu. Son effet peut se prolonger 3 à 5 jours.

Parmi les autres symptômes du thyroïdisme au début, il faut noter aussi la céphalée, la courbature, les douleurs dans les membres, dans le thorax, le malaise gastrique, les nausées, des bouffées de chaleur, des éruptions cutanées (érythèmes, urticaire), l'augmentation du nombre des respirations (26 à 28 chez une de nos malades), l'irritabilité nerveuse. Si les troubles s'accentuent, on peut constater les vomissements, la diarrhée, l'insomnie, l'agitation cérébrale ou nerveuse, avec brisement des forces; des tremblements, des sueurs, l'oppression thoracique, une exacerbation de la température; plus rarement une vraie fièvre d'intoxication (*fièvre thyroïdienne*) pouvant faire monter le thermomètre à 40°.

Nous avons observé, chez plusieurs de nos malades, que l'ingestion thyroïdienne augmente, au début, la résistance à la fatigue enregistrée à l'ergographe de Mosso. Depuis que nous avons signalé pour la première fois ce phénomène (Congrès de Bordeaux 1895), nous avons eu occasion d'en vérifier à nouveau la réalité. Pour éviter toute erreur d'interprétation, nous n'avons fait ingérer la glande qu'après avoir familiarisé pendant quelques jours un de nos malades avec la manœuvre de l'appareil. Le résultat s'est traduit encore par une augmentation de l'amplitude et de la durée de la courbe du travail

[1] Ewald dit que l'administration passagère de 4 gr. de thyroïdine par jour n'exerce aucune influence importante sur le pouls (*Keinen erheblichen Einfluss auf den Puls*). Si la chose est possible chez quelques individus, on ne saurait, croyons-nous, la donner comme un fait général. Ewald d'ailleurs n'attribue pas à l'examen du pouls, au cours de la médication thyroïdienne, l'importance qu'il mérite et qui, à notre sens, se trouve heureusement exprimée par la formule de Béclère : « S'il est bon d'avoir l'œil sur le thermomètre, il importe bien davantage d'avoir le doigt sur le pouls. » — Nous n'avons pu prendre un nombre de tracés sphygmographiques suffisant pour nous prononcer d'une façon documentée sur l'influence de la médication thyroïdienne sur les graphiques du pouls. Toutefois ceux que nous avons recueillis nous laissent l'impression que cette influence peut s'inscrire d'une façon évidente sur les tracés, comme elle se sent sous le doigt.

musculaire[1]. Cet effet utile de la première période persiste plus ou moins longtemps suivant les sujets. Ce phénomène mérite d'autant plus d'être noté que le thyroïdisme a pour expression habituelle parmi ses premiers symptômes, comme nous l'avons vu plus haut, une sorte de sensation de courbature, de brisement des forces et de diminution de l'énergie musculaire.

Quant à l'augmentation de la température signalée par plusieurs auteurs, Lépine, White, Murray, Robin, etc., elle est loin d'être constante. Nous n'avons pas eu l'occasion de la constater avec les doses que nous avons données, 1 à 4-5 gr. de glande fraîche, 1 gr. à 1 gr. 50 d'*iodothyrine* ou d'*iodothyrin extract.* Il en a été de même dans les observations de M. Borics, prises à l'asile de Pau et dans celles que M. Mordagne a prises dans notre service. Nous avons vu le thermomètre rester à son niveau normal ou très peu influencé, quand le pouls atteignait un chiffre assez élevé et que le thyroïdisme était déjà caractérisé. Sans mettre en doute l'existence d'une fièvre thyroïdienne provoquée par intoxication thérapeutique ou par les modifications de la sécrétion interne consécutives aux opérations qui se pratiquent sur le corps thyroïde[2], nous devons dire que nous avons vu la température devenir fébrile seulement dans les cas où les troubles fonctionnels se compliquaient de l'altération matérielle d'un organe : par exemple un embarras gastrique ou, comme nous l'avons vu dans un cas récent, une stomatite avec fièvre aphteuse[3] chez une obèse de 18 ans.

[1] Ces résultats seront exposés dans une communication spéciale, que nous nous proposons de faire au Congrès sur ce sujet avec courbes à l'appui.

[2] Après les opérations pratiquées sur le goître il se déclare souvent aussi une *fièvre thyroïdienne* caractérisée par une élévation brusque de la température, qui dure plusieurs jours. Le thermomètre s'élève à 39, à 40° ; agitation nerveuse ; Pouls 90 à 100. Cette fièvre, sur laquelle Poncet, Jaboulay, Berard (Thèse Lyon, 1896, et *Soc. méd. Lyon,* décembre 1896), ont appelé l'attention, serait due au passage, dans la circulation, des produits de la sécrétion thyroïdienne altérée dont l'opération déterminerait une véritable décharge dans l'organisme. Après les opérations sur le goître de Basedow, la toxicité de ce liquide deviendrait, en effet, plus marquée que dans les autres opérations, d'après Bérard. La courbe de cette thyroïdienne chirurgicale serait superposable aux courbes de la fièvre thyroïdienne provoquée par l'ingestion médicamenteuse.

[3] Cette stomatite avec fièvre était-elle le résultat d'une contamination directe du sujet par le corps thyroïde, ingéré cru ? S'agissait-il là d'une simple coïncidence sans relation de cause à effet ? Nous ne saurions fournir de réponse précise. Au même moment que cette malade, trois autres dans nos salles étaient soumis à la même médication ; on apportait chaque jour, dans une boîte de Petri, la provision, pour la journée, de glandes fraîches recueillies à l'abattoir, et aucun des

B. Modifications de la nutrition. — Sous l'influence des préparations thyroïdiennes, le taux des échanges *peut s'accroître* notablement et se modifier. L'étude de M. Abelous nous a déjà bien préparés à comprendre les modifications importantes que la thyroïdothérapie est susceptible de provoquer.

A ce point de vue, il y a, bien entendu réserve faite des susceptibilités individuelles, une différence à établir entre l'homme soumis à la médication thyroïdienne pour des accidents compatibles avec un état de santé relativement bon (par ex. psoriasis) et ceux qui sont justiciables de la médication thyroïdienne en raison d'une dystrophie plus ou moins accentuée (myxœdème, obésité, etc.).

Urines. — La diurèse (Fenwick) et l'excrétion des éléments de désassimilation entraînés par l'urine varient suivant les cas. (Bleitreu, et Wendelstadt, Richter, Vermehren, Scholz, Roos, Bouchard, Lépine, Marie, Béclère, Mossé, Mordagne, etc.).

L'augmentation de la *diurèse* est, d'ordinaire, peu marquée chez l'homme en bonne santé et les convalescents. Lorsqu'il existe une infiltration du tissu cellulaire, la polyurie s'établit plus facilement que chez les sujets qui n'ont pas d'œdème. Dans le premier cas, spécialement chez les myxœdémateux, le taux de la diurèse dépend, en grande partie, de la résorption des infiltrats, qui est elle-même favorisée par les modifications du métabolisme et par les modifications de la circulation périphérique augmentée de vitesse. M. le professeur Potain a bien montré l'importance de ce facteur dans la genèse de la diurèse digitalique.

La diurèse s'accompagne d'une modification dans l'élimination de l'urée, de l'acide urique, des chlorures et de l'acide phosphorique. Nos recherches sur ce point concordent, d'une façon générale, avec celles des autres auteurs qui se sont occupés de la question [1]. Nous

autres malades n'a eu de stomatite aphteuse. Nous croyons cependant devoir rester sur la réserve, relativement à la cause possible de cette fièvre aphteuse, puisque aujourd'hui la transmission de la maladie des animaux à l'homme, par le lait ou par un autre objet de consommation souillé par les mains de ceux qui manipulent les animaux, est bien démontrée.

[1] Depuis nos premières communications (Bordeaux, 1895; Congrès de Carthage, avril 1896), nous avons continué, dans notre service, l'étude de l'excrétion urinaire des malades qui ingéraient soit les corps thyroïdes en nature, soit l'iodothyrine, soit l'iodothyroïdin-extract. Nous avons été aidé dans ces dernières recherches par MM. Audigé, Comminges, Bonhoure, aides du laboratoire et par nos élèves MM. Dufort, Rouquet; nous leur exprimons ici nos sincères remerciements.

ne reprendrons pas ici l'étude faite dans le chapitre précédent. Nous signalerons le résultat de nos investigations personnelles. Nous ferons cependant, à ce sujet, une remarque générale. Lorsque l'on poursuit pendant un certain temps, à l'hôpital, l'étude de l'excrétion urinaire des individus traités par l'opothérapie thyroïdienne, on voit se produire dans les rapports des éléments excrétés et même dans l'élimination de chacun des éléments considérés isolément, des modifications assez sensibles. Sous ce rapport, comme pour les troubles fonctionnels, un même sujet peut réagir de façon différente à divers moments. Faut-il en chercher la cause dans l'alimentation différente, dans quelque écart de régime dissimulé, dans l'activité variable du produit ingéré ? Il est possible que chacun de ces facteurs entre pour une part dans le résultat final, mais il est probable qu'il y a encore d'autres causes dont le mode d'action nous échappe[1].

Sous le bénéfice de ces réserves, voici ce qui ressort de nos analyses.

L'augmentation des chlorures a été proportionnellement plus considérable que celle des autres éléments.

L'excrétion de l'acide phosphorique, augmentée dans de très notables proportions chez les premiers sujets (Mordagne), ne s'est élevée ensuite que rarement au-dessus du chiffre physiologique ; mais, en général, elle est restée supérieure au taux moyen qu'on peut lui assigner approximativement chez les individus soumis au régime d'hôpital.

L'excrétion de l'azote uréique[2], dosé par la méthode d'Esbach, a été habituellement plus élevée que celle des sujets ne travaillant pas et nourris à la ration ordinaire des convalescents ; parfois, elle s'est élevée au-dessus du chiffre physiologique normal.

Il en a été de même pour l'acide urique. Le rapport de l'acide

[1] Avant de tirer des conclusions de la comparaison de quelques dosages pratiqués de façon plus ou moins intermittente, il serait prudent de fixer, par des analyses quotidiennes, faites pendant plusieurs jours consécutifs avant et après l'emploi de la médication thyroïdienne, le taux moyen de l'excrétion urinaire des sujets en observation. Peut être constaterait-on des modifications qui ne doivent pas être mises à l'actif du traitement. Aussi, chez deux arthritiques dont nous avons étudié pendant plusieurs semaines l'excrétion urinaire quotidienne, nous avons vu le rapport de l'acide urique à l'urée atteindre un niveau très supérieur au chiffre physiologique, que le malade fût ou non soumis à la médication thyroïdienne (glande fraîche, iodothyrine, iodothyrin-extract).

[2] M. Gérard, chef du laboratoire, a fait pour deux de nos malades le dosage de l'azote urinaire total pendant 4 jours consécutifs chez l'un, pendant 2 jours consécutifs chez l'autre. La quantité n'était pas augmentée (juillet 1895).

urique à l'urée a été, dans quelques cas, très notablement augmenté, comme Irsai, Vas, Gara, l'ont signalé. Mais nous avons dit plus haut pourquoi, chez deux de nos malades assez longuement étudiés, nous n'avons pu attribuer une très grande valeur à ce signe.

Dans certains cas marqués par une dénutrition très active, on a pu trouver de l'*albumine* ou du *sucre* dans l'urine. Nous avons constaté de l'albumine seulement chez un sujet dont les reins fonctionnaient mal avant le commencement de la médication et qui éliminait, même en dehors de tout traitement thyroïdien, une petite quantité d'albumine, sous l'influence du moindre écart de régime alimentaire. Jamais jusqu'ici nous n'avons trouvé de glycosurie, quoique le sucre ait été cherché quotidiennement chez la plupart de nos sujets hospitalisés[1].

Le traitement thyroïdien peut cependant provoquer une glycosurie légère, transitoire (Da James, Ewald, Dennig, Scholz, Noorden), qui disparaît, en général, en même temps que cesse la médication. Elle est néanmoins devenue permanente, après avoir été intermittente, chez une malade d'Ewald. La glycosurie thérapeutique ainsi déterminée ne survient guère que chez les prédisposés. Chez ces derniers, Noorden l'aurait trouvée cinq fois sur dix-sept cas. Mais, si la présence du sucre dans l'urine constitue un accident en somme assez rare, les recherches de Bettman[2], de Strauss[3] prouvent que la *glycosurie alimentaire* se montre assez facilement au cours de la médication. Bettman l'a trouvée onze fois sur vingt malades, huit jours après la cessation des préparations thyroïdiennes, et ne pouvait plus reproduire ce symptôme. Nous n'avons pratiqué cette recherche que dans deux cas :

1° Chez une jeune fille obèse, trois ou quatre jours après la cessation d'un traitement thyroïdien qui avait duré plusieurs jours ; le résultat a été négatif ;

2° Chez une malade de 45 ans, grosse, forte, entachée de syphilis et d'alcoolisme, ayant plusieurs fois déjà fait sans grand succès une

[1] Depuis que ce chapitre était écrit, l'urine d'une malade atteinte de myxœdème fruste avec arrêt de développement et soumise au traitement thyroïdien depuis plusieurs jours a permis de constater des traces de sucre. L'urine avait été, au préalable, déféquée par le sous-acétate de plomb. Le lendemain et jours suivants, bien que l'ingestion de glande fraîche ait été continuée (2 gram. par jour), il ne se produisit plus de réaction caractéristique avec la liqueur de Fehling.

[2] *Berliner Kl. Woch*, 14 juin 1895. R. S. M., 15 janvier 1898, pag. 87.

[3] *Zur Lehre von der neurogen und thyreogenen Glycosurie* (*Berl. Kl. Woch.*, 1897, pag. 259. R. S. M., 1897, vol. L, pag. 555.

cure thyroïdienne dans nos salles pour se débarrasser de pseudo-lipomes symétriques de la région sus-claviculaire. Au moment d'une nouvelle admission à la clinique, après une interruption de traitement d'une quinzaine de jours de durée, l'épreuve de la glycosurie alimentaire est négative après ingestion de 150 gram. de sucre. 300 gram. de sirop administrés le lendemain déterminent le passage d'une minime quantité de sucre dans l'urine. La malade recommence ensuite un nouveau traitement par l'iodothyrine-extract pendant huit jours (1gr.50 par jour) ; à ce moment 300 gram.de sirop ont fait réapparaître une légère et transitoire glycosurie. La quantité de sucre éliminée a été chaque fois trop faible pour être dosée au saccharimètre.

C'est probablement une glycosurie alimentaire que Ballet puis Georgiewski[1] ont déterminée chez les chiens soumis aux injections de suc thyroïdien. Georgiewski, en effet, l'a vue se produire quand l'animal était nourri avec des aliments riches en hydrocarbone et non quand il était nourri de viande.

La *dénutrition* provoquée par la médication thyroïdienne s'accuse d'ordinaire par une *perte de poids* rapidement sensible. Tout d'abord, on avait cru à une désassimilation constante et exagérée des matières albuminoïdes. Dès nos premières recherches, nous avions constaté chez nos sujets que la dénutrition azotée, à en juger par la perte d'azote uréique, n'était pas toujours aussi considérable que l'admettaient la plupart des auteurs. Nous avions même fait remarquer que, chez certains individus, malgré un certain degré de polyurie et l'augmentation des éléments contenus dans l'urine, le poids peut rester stationnaire, augmenter même si le sujet relève d'une maladie aiguë dans laquelle le régime a été sévère ou s'il est à la période de croissance, à la condition qu'on lui donne une alimentation substantielle. Ces faits, dont nous n'avions pas la raison au moment où nous les avons communiqués au Congrès de Bordeaux, s'expliquent maintenant à la lumière des travaux de Richter, Gluzinski et Lemberger, Schöndorff, Magnus Lévy[2].

La diminution du poids du corps résulte en effet de la perte : 1° d'une certaine quantité d'eau; 2° d'une certaine quantité de graisse surtout chez les obèses; 3° de la diminution de l'assimilation des graisses (Tikanadze) 4° de la perte d'une certaine quantité de matières albuminoïdes.Cette dernière cause, après avoir été considérée comme

[1] *Zeitschr. fur Kl. med. XXXIII.*, pag. 153 et R. S. M., 15 janvier 1898, pag. 64.

[2] Magnus Lévy ; *Untersuchungen zur Schildrusen frage* (*Zeitschr. f. Kl. med.*, XXXIII-3-4) Lépine, *Sem. méd.*, pag. 469, 1897.

la principale, a été fort contestée par Richter. Magnus Lévy, qui a étudié chez divers malades et sujets sains l'effet de l'opothérapie thyroïdienne, est formellement d'avis que, même avec une alimentation surabondante, le malade peut *perdre* de l'azote par suite d'une action *spécifique*, vraisemblablement toxique du suc thyroïdien. Mais cette action soit par accoutumance, soit pour un autre motif, peut cesser. Nous avons constaté récemment chez l'animal [1] cette accoutumance au médicament.

Le traitement thyroïdien augmente l'absorption de l'oxygène, la combustion des graisses et d'acide carbonique.

La *perte* qui résulte des échanges gazeux est très variable suivant les sujets ; elle est augmentée au plus haut degré chez les myxœdémateux ; chez certains obèses, l'augmentation de ces échanges peut aller jusqu'à 8 %, elle est nulle chez d'autres et chez certains sujets sains (Magnus Lévy) [2]. On ne connaît pas encore la raison des différences individuelles.

On peut se demander si l'on est autorisé à instituer le traitement thyroïdien chez les brightiques. *A priori*, sauf dans les cas où l'albumine coexiste avec le myxœdème ou avec une affection faisant indication formelle, il paraît préférable de s'en abstenir. Les matériaux provenant de la dénutrition provoquée pourraient devenir l'origine d'accidents toxiques, puisque la voie d'élimination est en partie

[1] Une chienne des rues, très maigre, paraissant avoir pâti de la faim (poids 5 kil.) n'est soumise d'abord pendant huit jours à aucun traitement et se refait vite par l'alimentation : gagne 1 kilogr. A partir du huitième jour, elle absorbe tous les jours 8 *gram.* de corps thyroïde *du mouton*. Son poids reste stationnaire pendant une dizaine de jours, bien qu'elle reçoive plus de 1 gram. de corps thyroïde par kilogramme de poids vif ; puis elle commence à maigrir, perd du poids, redescend à 5 kilogr. le quinzième jour ; à ce moment mange peu, conjonctivite, tachycardie, mal-être général, pas de saillie des globes oculaires, pas d'augmentation du volume de la thyroïde. Après trois ou quatre jours, la perte de poids ne fait plus de progrès quoique la pulpe thyroïdienne soit toujours donnée à la même dose, et l'animal reprend progressivement son entrain ordinaire ; il gagne même une petite partie du poids primitivement perdu. A la fin du mois, le poids était remonté à 5 kil. 250, l'expérience a été arrêtée à ce moment.

Une autre chienne (poids 6 kilogr. 750) a absorbé pendant un mois 12 gr. de corps thyroïde *de bœuf* par jour, n'a présenté comme phénomènes d'intoxication que de l'amaigrissement et de la tachycardie.

[2] Voir, pour plus de détails, l'exposé physiologique de M. Abelous, et la revue de M. Lépine, *Semaine médicale*, 1896, pag. 469, avec nombreuses indications bibliographiques.

fermée. Toutefois Dieballa et Illyès[1] ont vu chez les brightiques, sous l'influence de l'ingestion de tablettes de thyroïde, la diurèse et la quantité d'azote excrétée augmentées et l'albumine diminuée. Cet état de choses persista pendant 3 à 5 jours après la cessation du traitement, puis le malade revint à son état antérieur. D'après ces auteurs, la diminution de l'albumine pourrait être due à ce que, la thyroïdine se combinant avec l'albumine circulante, celle-ci paraîtrait dans l'urine sous un autre aspect de matière azotée, sous une forme autre que les formes connues, ou bien à ce que, grâce à cette modification, elle deviendrait apte à se fixer dans le protoplasma cellulaire.

Nous venons de voir comment, d'après l'analyse des urines, des échanges gazeux et du poids, on peut se faire une idée du mouvement de dénutrition provoqué par l'opothérapie thyroïdienne. Mais là ne se bornent pas les effets de cette médication. Elle agit aussi sur le sang, accélère les mouvements nutritifs, actionne manifestement certaines sécrétions et dans certaines conditions favorise le mouvement de croissance chez l'homme comme chez les animaux.

C. — Modifications de la crase sanguine. — Action sur les fonctions utéro-ovarienne et mammaire. — *Sang.* — Le traitement thyroïdien détermine une rapide augmentation des globules chez les myxœdémateux, déjà signalée dans les premières observations de greffe glandulaire par Bettencourt et Serrano, par Merklen et Walther. Dans ce dernier cas, il y eut de plus disparition des hémorragies qui persistaient depuis trois mois. Il en est de même dans de nombreuses autres observations; en particulier dans celles de Claye Shaw (injections sous-cutanées de suc thyroïdien), Vermehren (premier cas dans lequel fut donnée la substance active de la glande). Chez la malade pour laquelle Howitz essaya l'ingestion alimentaire (1892), l'hémoglobine s'éleva de 50 à 55 %.

Lebreton et Vaquez[2], chez un myxœdémateux de 3 ans, traité par la médication thyroïdienne, ont constaté une augmentation notable du nombre, avec diminution de la dimension des hématies, une leucocytose très marquée et une augmentation de l'hémoglobine. Chez les myxœdémateux, on sait que les globules rouges sont augmentés de volume (Krœpelin Vaquez). A la suite du traitement, ceux-ci tendent à revenir à l'état normal. Dans de nouvelles numérations faites chez deux malades du service de M. Bourneville, Vaquez n'a

[1] *Arch. fur. Path. und Pharm.* 1897, pag. 273. R. S. M., vol. L. 1897, pag. 502.

[2] Soc. méd. des hôpitaux, 11 janvier 1895, pag. 22.

pas trouvé une leucocytose aussi prononcée que l'ont signalé d'autres auteurs[1]. Mendel, Lichtenstein, Massary, ont enregistré une augmentation de l'hémoglobine.

L'oxyhémoglobine, qui est diminuée dans le sang des myxœdémateux (6 à 7 au lieu de 13 à 14) et chez l'animal éthyroïdé, se relève après le traitement, mais sans atteindre le chiffre normal (Masoin)[2].

Le suc thyroïdien chez les myxœdémateux agirait donc comme un régénérateur du sang[3]. La diminution puis la disparition des métrorrhagies très fréquentes dans cette dystrophie apportaient, semblait-il, un complément de preuves à cette opinion, en montrant que le sang reprenait sa plasticité normale sous l'influence de la médication. Mais ce dernier résultat ne paraît pas relever exclusivement de cette cause. Il n'est pas rare, en effet, si on continue le traitement, de voir survenir un retard, puis une tendance à l'aménorrhée. Or, cette diminution de l'écoulement menstruel et ce retard s'observent, en dehors du myxœdème, chez des femmes jusque-là bien réglées qui se soumettent à l'usage de préparations thyroïdiennes dans le but de maigrir. Nous avons constaté ce phénomène chez plusieurs de nos malades. Dans un cas d'obésité très rapidement influencé par la médication thyroïdienne, l'écoulement menstruel diminua dans des proportions très considérables quand la médication fut instituée et reprit ses caractères habituels quand elle fut interrompue. Il en fut à peu près de même chez une autre malade traitée pour un psoriasis. Hertoghe (d'Anvers), qui a récemment consacré une intéressante étude à ces faits[4], y voit le résultat d'une action inhibitrice du suc thyroïdien sur les fonctions utéro-ovariques, apportant ainsi une nouvelle contribution aux faits et déductions signalés par Jouin.

Mais, s'il modère la congestion utéro-ovarique, le suc thyroïdien exerce une influence excitative sur les organes mammaires. Les expériences de Mironow sur la chèvre, celle de Hertoghe sur une vache laitière, ses observations cliniques chez la femme, montrent la réalité de cette action. M. Hertoghe a utilisé avec succès cette propriété pour raffermir la lactation qui périclitait. Chez des nourrices dont les règles avaient reparu au cours de l'allaitement, une petite

[1] Soc. méd. des hôpitaux, 22 janvier 1897.

[2] *Bull. Soc. Biolog.*, 23 mars 1895, pag. 74, 214. *Bull. Acad. Bruxelles*, 1895, pag. 88.

[3] On sait qu'il augmenterait aussi la sécrétion de la lymphe d'après les expériences de Slosse et Godart chez les animaux thyroïdectomisés.

[4] Influence des produits thyroïdiens sur les organes génitaux pelviens et thoraciques de la femme, et plus spécialement sur la menstruation et la lactation (*Bull. Acad. de Bruxelles*, 1896, pag. 382. Rapport de M. Bouqué, *ibid.*, pag. 327).

quantité de thyroïde sèche a fait disparaître la menstruation et redonné toute sa vigueur à la lactation. Pour expliquer ces faits, l'auteur admet que pendant la grossesse, qui s'accompagne souvent d'une augmentation du volume de la thyroïde, il y aurait aussi hyperactivité fonctionnelle de l'organe.

De concert avec notre élève et ami Mr le Dr Cathala, de Castillon (Ariège), nous avons donné, à une nourrice, des préparations de thyroïde pour essayer de combattre l'athrepsie et diminuer un goître congénital chez un enfant de 2 mois; le succès a dépassé nos espérances; nous reviendrons plus loin sur cette observation.

Il est difficile d'apprécier d'une façon directe l'influence de ces préparations sur le fonctionnement de la glande mammaire chez la femme ; elle semble être très importante si on en juge par l'expérience faite à l'Ecole de Laiterie de l'Etat, par M. Hertoghe sur l'animal :

« Une vache qui devait vêler vers la mi-juin reçoit, à partir du 9 mars, 18 tablettes de thyroïde sèche par jour, correspondant à 5 gram. environ de glande fraîche, soit environ 1 gram. par 70 kilogr. de poids vif ; la dose est doublée du 16 au 28 mars. La quantité moyenne de lait fournie par l'animal, qui était de 11 litres 1/2 pendant les 15 jours avant l'expérience, augmente de 1 litre en moyenne pendant les 10 premiers jours de la thyroïdisation et de 2 litres 30 pendant les 20 jours suivants.» Il serait utile d'entreprendre des recherches de contrôle pour apprécier ces intéressantes expériences, car nous savons que, sous le rapport des réactions individuelles, il existe de très grandes différences entre les sujets. Il serait en particulier indiqué de faire l'analyse du lait obtenu, de voir en quelle proportion se trouve modifiée la sécrétion de l'eau et des autres aliments, de fixer en un mot la richesse de ce lait et ses propriétés thérapeutiques.

D. Action sur la croissance en général. — Action sur le développement du système osseux[1]. — Les expériences de Hofmeister

[1] Hofmeister ; *Zur Physiol. der Schilddrusen. Fortschr. der med.* 15 février 1892, B. X. pag. 121. *Arch. de Phys.* 1892, pag. 667. — Von Eiselsberg ; *Centralbl. f. An. Path* 1893. Combe ; *loc. cit*, pag. 96. — Mousau ; Thèse de doctorat. Paris 1896. Veillon ; *Cal et Thyroïdectomie.* Thèse de Toulouse, 1897. Goldberg ; *Arch. Russes de Path.* juin 1897, R. S. M., octobre 1897. Hanau ; *Corr. Blat. f. Schw. Aertz*, 1er septembre 1896 R. S. M., 1897, IL 479. Hertoghe ; *Bull. Acad. de méd. de Bruxelles*, 1895, pag. 897. Rapport de M. Masoin, *ibid.*, pag. 878. Hertoghe ; *Bull. Acad. de Méd. de Bruxelles*, 1896, pag. 564. Rapport de M. Van den Corput ; *Ibid.*, pag. 524. Bourneville ; Soc. Biol., 24 janvier 1896. *Ibidem*, janvier 1897. *Arch. de Neurologie*, janvier 1886, pag. 1.

(de Halle), de von Eiselsberg, Moussu, Hanau, Goldberg ont montré que le développement du squelette des animaux est sensiblement retardé après la thyroïdectomie. Hofmeister a constaté sur de jeunes lapins que ce résultat est dû à un trouble de l'ossification, marqué principalement au niveau de l'extrémité des os longs restés d'un tiers plus courts que ceux des animaux témoins, mais gardant leur épaisseur normale d'après Goldberg. Le crâne se développe à peu près normalement, cependant son diamètre antérieur est plus court. Les cartilages épiphysaires épaissis, pauvres en cellules, offrent des altérations régressives de la substance fondamentale ; l'ossification y est très retardée. Cette lésion se rapproche de la «chondrodystrophie» de Kauffmann, regardée par cet auteur comme du rachitisme fœtal. Le cerveau est moins lourd, moins volumineux que chez les animaux de contrôle ; les cellules ganglionnaires de l'écorce cérébrale présentent de l'atrophie avec des dégénérescences albumineuses. Les animaux éthyroïdés jeunes restent *petits,* lourds, apathiques, épaissis, les poils ou la toison peu fournis. Dans l'ensemble, cet arrêt de croissance offre les caractères du *nanisme*, de l'*idiotie crétinoïde* ou *myxœdémateuse*, observés chez les enfants dans l'athyroïdie.

Ces constatations physiologiques expliquent la parenté étroite de ces états morbides avec le myxœdème de l'adulte, comme Bourneville l'avait déjà établi par l'observation clinique, et légitiment le succès de l'opothérapie thyroïdienne. Elles ont de plus donné naissance à de nouvelles applications de cette méthode de traitement. C'est ainsi que Hertoghe a cherché si l'arrêt de croissance chez l'enfant non myxœdémateux ne se laisserait pas influencer par le principe thyroïdien ; or, dans plusieurs cas où « ce retard avait pour cause l'albuminurie chronique, le rachitisme, l'hyperazoturie, l'onanisme, la débilité congénitale, l'établissement précoce de la menstruation, sous l'influence de la thyroïde sèche ou du suc thyroïdien, les enfants se sont remis à grandir, et quelques-uns très vivement.»

D'après ce que nous avons dit plus haut, le travail d'ossification est très retardé, dans l'athyroïdie et dans la chondrodystrophie. L'expérience a prouvé que l'opothérapie thyroïdienne est capable de réveiller et exciter le processus de croissance, tant que l'ossification du squelette n'est pas complète, c'est-à-dire tant que les cartilages de conjugaison n'ont pas disparu. Chez les hyperazoturiques, l'os-

Springer et Serbanesco ; C. R. Institut, 17 mai 1897. X. Delor ; *Nanisme par atrophie de la thyroïde.* Soc. méd. de Lyon, 19 juillet 1897. Hertoghe ; *Nouvelles recherches sur les arrêts de croissance et l'infantilisme. Bull. Acad. de Belgique*, 1897, pag. 750. Rapport de M. Van den Corput ; *Ibidem*, pag. 670.

sification peut n'être pas complète à un âge très avancé. Il est facile de le constater au moyen de la radiographie des os du poignet et de la main et de savoir ainsi si l'on peut espérer ou non une reprise de la croissance Dans ces cas, l'ingestion thyroïdienne est suivie de bons effets. Par contre, il y aurait peu d'espoir si les cartilages de conjugaison tendent à s'ossifier vite (rachitisme, Hertoghe).

D'après ces résultats, comme le dit M. le professeur Van den Corput[1], tout en tenant compte de l'accroissement normal des sujets en adolescence et de l'énergie potentielle qui est inhérente au jeune âge, l'on peut admettre que le traitement thyroïdien est susceptible de provoquer dans certains troubles trophiques une stimulation évolutive favorable à un réveil de la croissance. Mais la thyroïdine a-t-elle une action spécifique ? C'est là un point sur lequel on peut, avec le savant rapporteur, exprimer quelques réserves en attendant de nouvelles observations. La croissance se fait parfois d'une façon intermittente, par poussées successives ; un autre agent pourrait être capable de provoquer une stimulation des fonctions de la vie végétative, du dynamisme trophique.

Actuellement, la pathologie générale accorde, dans la genèse de l'immunité et de la protection contre les toxines, un grand rôle aux *substances excito-cellulaires*. Or cette action n'est que la provocation d'une nutrition cellulaire plus active. Il se pourrait donc que telle substance organique riche en nucléines, favorisant la leucocytose, excitât une stimulation du même genre que la thyroïdine.

Les premiers résultats obtenus par M. Hertoghe ont d'ailleurs été en partie confirmés par M. Bourneville. Il est probable maintenant que d'autres observations ne tarderont pas à faire la lumière sur cette propriété du suc thyroïdien.

Dans un récent travail communiqué à l'Académie de Bruxelles, le savant médecin d'Anvers est revenu sur la question des arrêts de croissance et de leur traitement, au sujet d'un cas très intéressant d'infantilisme chez un sujet de 20 ans non myxœdémateux magnifiquement corrigé par la thyroïdothérapie. Elargissant la conception pathogénique de ces troubles, il estime que la distinction entre l'infantilisme myxœdémateux et non myxœdémateux doit disparaître. Pour lui, «l'infantilisme est un, et la cause initiale est de nature dysthyroïdienne. Le myxœdème complet est le degré extrême de la dégénérescence thyroïdienne. La dysthyroïdie présente, comme symptôme principal, l'arrêt de la croissance et accessoirement l'absence de puberté. D'après son degré, elle peut déterminer les degrés intermédiaires

[1] Rapport sur le mémoire de M. Hertoghe.

de l'infantilisme : obésité simple, rachitisme, dystrophie chondro-fœtale, infantilisme angioplastique ». L'unité étiologique dysthyroïdienne de l'infantilisme serait prouvée, d'après l'auteur : « 1° par la coexistence, dans la même famille, des différents types de l'infantilisme ; 2° par les antécédents dysthyroïdiens des parents ; 3° par les effets thérapeutiques qu'exerce sur ces différentes formes d'infantilisme l'ingestion des produits thyroïdiens » (Acad. de méd. Bruxelles, 1897, pag. 760).

Chaque jour, on le voit, apporte son contingent de recherches sur la physiologie et la pathologie thyroïdienne[1]. Il semble bien que M. Hertoghe fasse dépendre l'infantilisme d'une cause trop univoque et que le petit nombre d'observations sur lesquelles il s'appuie, ne permette pas encore de poser une loi générale. Son hypothèse mérite cependant d'être recueillie et contrôlée ; il est possible qu'une enquête la confirme, du moins en partie[2].

De ces recherches sur le développement général du squelette, doivent être rapprochées les études sur le *développement du cal* et la *consolidation hâtive des fractures* par le traitement thyroïdien. C'est, en effet, l'action des produits de la sécrétion thyroïdienne sur l'accroissement des os qui a inspiré les tentatives de Hanau et de Gauthier (de Charolles). *A priori*, ces essais semblaient aléatoires pour ne pas dire plus. Le mouvement de désassimilation provoqué par le suc thyroïdien l'emporte ordinairement sur l'accélération utile de la nutrition, et l'analyse des urines révèle, dans la majorité des cas, après l'ingestion de ce médicament, une augmentation des phosphates.

Hanau, après avoir pratiqué des fractures à des animaux auxquels il avait déjà enlevé le corps thyroïde, observa un parallélisme complet entre les phénomènes qui se passent dans le cal et dans les cartilages épiphysaires, c'est-à-dire retard de la formation, prolongation du stade cartilagineux et diminution de volume du cal. Aussi proposait-il,

[1] Delore et Poncet ont présenté à la Société de médecine de Lyon (juillet 1897 un jeune homme de 25 ans, taille $1^{m},41$, et attribué son nanisme à l'atrophie de la glande thyroïde. Suivant résultat de l'examen radiographique, l'arrêt de croissance devait être combattu par la thyroïdine.

[2] Depuis que ce chapitre était écrit nous avons eu l'occasion de recevoir dans notre service une femme de 27 ans présentant, outre les accidents qui l'amenaient à l'hôpital, un exemple d'infantilisme, arrêt de croissance et myxœdème fruste. La glande thyroïde est atrophiée. Les cartilages de conjugaison ossifiés (Photographies radiographiques de M. le Dr Destarac). Le traitement thyroïdien a été institué. Nous reviendrons plus tard sur cette observation. Dès maintenant, elle nous semble confirmer l'opinion exprimée dans le texte sur la théorie de M. Hertoghe.

pour hâter la guérison, d'administrer aux malades atteints de fractures, des tablettes thyroïdiennes.

Gauthier (de Charolles)[1] a rapporté les deux premières observations dans lesquelles cette médication a été essayée. La première est relative à une fracture du tibia, chez une jeune fille de 15 ans, fracture non consolidée au cent dixième jour, malgré l'administration du phosphate de chaux. On donne alors de l'extrait glycériné de thyroïde, 6 gram. par jour. En deux semaines, la fracture est consolidée.

Dans la seconde, il s'agit d'un homme de 48 ans, ayant une fracture du radius non ressoudée trois mois après l'accident. Le patient fut soumis à l'opothérapie thyroïdienne, pour laquelle il manifesta une grande tolérance. En 25 jours, le gonflement, la crépitation, la douleur, avaient disparu ; la consolidation était terminée.

M. Veillon a repris la question soulevée par Hanau. Les résultats qu'il a obtenus au laboratoire n'ont pas été aussi favorables que ceux de M. Gauthier.

Les recherches expérimentales et histologiques entreprises par Veillon, sous la direction de M. le professeur Hermann, de la Faculté de Toulouse, ont permis de constater, par la radiographie et le microscope, un retard de plusieurs jours dans la formation du cal chez les lapins thyroïdectomisés. Le résultat n'était pas modifié, qu'on laissât les glandes parathyroïdes en place ou que l'on fît une extirpation totale. Il l'a été très faiblement par les injections d'extrait thyroïdien pratiquées à partir du jour de la fracture.

Il semble donc, *théoriquement*, que l'on ne puisse beaucoup compter sur l'opothérapie pour aider la consolidation rapide des fractures, mais c'est à la pratique qu'appartient le dernier mot.

Résumé.— Après avoir passé en revue les effets multiples et divers provoqués par la suppression, l'insuffisance ou l'excès de la fonction thyroïdienne, comment résumer en quelques propositions les notions acquises et les déductions pratiques que le médecin peut en tirer? Les incertitudes et les lacunes qui existent sur ce sujet imposent encore de sérieuses réserves. A l'heure actuelle, cette question toujours à l'étude semble pouvoir être envisagée de la façon suivante :

L'existence d'un poison *thyroprotéïde* éliminé et détruit dans la glande thyroïde par le principe actif de la sécrétion interne, *thyréoïdine*, remplissant le rôle d'un ferment, ne paraît pas suffisamment établie.

Quand la thyroprotéïde, dont Notkine a maintenant publié le

[1] *Lyon médical*, 1897. *Semaine médic.* 1897, pag. 268.

mode de préparation [1], sera mieux connue, on saura le rang qu'il faudra donner à ce produit parmi les substances toxiques que la fonction thyroïdienne a pour effet de neutraliser. En attendant et sous le bénéfice de cette réserve, on se sert parfois, en pathologie, du terme *thyroprotéïdisme* pour désigner l'auto-intoxication par les toxines qui s'accumulent dans l'économie à la suite de l'insuffisance ou de la suppression de cette fonction [2]. Les termes *athyroïdie*, *hypothyroïdie*, *dysthyroïdie*, ont l'avantage de ne rien préjuger sur la nature intime du poison et de marquer les degrés de cette intoxication, degrés que la clinique commence à différencier.

Dans l'état actuel de nos connaissances, la théorie suivante paraît mieux que la précédente s'adapter aux résultats acquis :

La glande thyroïde verse dans la circulation une sécrétion qui détruit certaines substances toxiques, résultant du métabolisme normal et plus spécialement du métabolisme des matières azotées. L'existence de ces substances toxiques, dont la nature chimique n'est pas encore connue, est physiologiquement avérée par les phénomènes d'intoxication qui surviennent quand la glande est supprimée ou quand elle s'atrophie progressivement.

Quand on restitue à l'organisme le suc thyroïdien qui lui fait défaut, les phénomènes d'intoxication diminuent ou disparaissent. Dans ces cas, il semble que la substance incorporée agit comme une *antitoxine* à l'égard des toxines ; elle neutralise ou favorise l'expulsion des principes délétères. Elle agit peut-être aussi, grâce à divers éléments qui accompagnent l'agent spécifique dans le produit complexe utilisé (substances coagulantes, nucléines, ferments ?)

La sécrétion thyroïdienne est un puissant excitant de la nutrition. Quand elle manque, les échanges s'abaissent, le trophisme est profondément troublé, si le développement du squelette n'est pas terminé, la croissance s'arrête. (Myxœdème, idiotie, myxœdémateuse, crétinisme, infantilisme, etc).

Au contraire, quand elle est exagérée, son ou ses principes actifs deviennent trop abondants dans le sang ; portés en excès au contact des organes, ils modifient la vitalité de leurs éléments, accélèrent ici le mouvement de dénutrition, inhibent ailleurs l'activité cellulaire, perturbent le fonctionnement du système nerveux, souvent déjà prédisposé par un état de faiblesse irritable, agissent alors, en un mot,

[1] *Pharm. Centralblatt*, et *Bull. de thérapeutique*, 1897.

[2] Revilliod ; Le *Thyroïdisme*, le *Thyroprotéidisme* et leurs équivalents pathologiques, *Revue Suisse romande*, 1895, pag. 413.

comme les *toxines* (hyperthyroïdisme, Basedowisme, Möbius, Jeoffroy, Gauthier, de Charolles, etc.).

Expérimentalement, la surthyroïdisation de l'homme sain ou malade, celle de l'animal par les préparations thyroïdiennes, fait naître, comme nous l'avons vu, des symptômes d'intoxication [1]. En pathologie, l'existence d'une hypersécrétion simple est battue en brèche ; on admet que, dans les affections qui offrent le syndrôme Basedowisme, il s'agit, le plus souvent, d'une intoxication spéciale au cours de laquelle l'altération de la sécrétion accompagne les troubles sécrétoires (*Maladie de Basedow*, J. Renaut, Ballet, Joffroy, Brissaud). La *résorption*, la *fonte des goîtres* faisant pénétrer trop rapidement dans la circulation le produit de la fonte cellulaire d'un parenchyme thyroïdien plus ou moins altéré, peut donner lieu au même complexus symptomatique (Mayor [2] Roser).

Bien qu'il ne soit pas encore très facile de saisir le mécanisme par lequel le système nerveux agit sur la glande, et réciproquement, les recherches de Cyon font admettre une relation étroite entre le cœur et la sécrétion thyroïdienne, d'où le retentissement des troubles fonctionnels de l'un sur l'autre.

Les effets de la sécrétion thyroïdienne ne semblent pas dus exclusivement à un seul principe actif. Deux, à l'heure actuelle, auraient été isolés. L'un, *iodothyrine* de Baumann, possède en grande partie les propriétés du suc total et semble essentiellement efficace contre les troubles trophiques et la toxémie chronique de l'hypothyroïdisme. L'autre, *antitoxine* de Frankel, aurait surtout pour effet de neutraliser les accidents toxiques aigus (tétanie, convulsions).

[1] Mais rappelons ici qu'il ne faut pas rapporter exclusivement au poison thyroïdien tous les symptômes confondus en clinique sous le nom d'hyperthyroïdisme. Les uns sont directement l'effet de cet agent, ils exigent une sérieuse attention (instabilité du pouls, palpitation, tachychardie, syncope, céphalalgie, excitation nerveuse) ; les autres, indirectement sous sa dépendance, résultent de la dénutrition exagérée qu'il provoque. Enfin, d'autres, manifestement provoqués par une altération des tablettes, quoique Busch ait combattu les conclusions de O. Lanz, sont analogues aux accidents du *botulisme*.

[2] Mayor ; *Iodisme constitutionnel et thyroïdisme. Rev. méd. Suisse romande*, 1895, pag. 232. — Les expériences de Hutchinson (*Association med. Britannique*; 1896. *Gaz. hebd. de Paris*, 1896, pag. 991), injectant à l'homme des extraits ou produits retirés du goître exophtalmique, celles de Soupault, (*Rev. Neur.*, 30 novembre 1897), faisant ingérer à l'animal le corps thyroïde d'un sujet ayant succombé à l'opération du goître exophtalmique (Obs. Debove-Lejars), et ne trouvant pas ces substances plus toxiques que celles extraites du corps thyroïde d'un sujet sain, demandent à être interprétées et discutées.

Il n'est pas prouvé que le principe actif de la glande soit primitivement iodé. Les résultats comparés des analyses du corps thyroïde avant la naissance chez l'enfant, chez l'adulte, tendent à établir que cet organe *fixe l'iode* apporté avec les aliments (Miwa et Stœlzner). Il empêche ainsi l'action nocive du métalloïde sur les centres nerveux, en même temps qu'il élabore le protéide iodé découvert par Baumann. La teneur en iode peut atteindre de 0,2 à 0,5 % du poids de la glande à l'état frais.

Ultérieurement, le principe iodé formé dans la thyroïde prend une grande importance dans la nutrition générale et devient un des facteurs essentiels du métabolisme normal ; peut-être en vertu de quelque action spécifique, peut-être plus simplement parce qu'il porte de l'iode déjà animalisé dans l'économie.

De cette constatation il serait possible d'inférer que, dans les conditions physiologiques (c'est-à-dire en dehors de toute médication iodurée comme de toute alimentation où l'iode ferait défaut), la richesse en iode du corps thyroïde est la preuve de l'énergie de la fonction thyroïdienne et non la condition primordiale de l'activité de la glande. Celle-ci en contiendrait plus ou moins, suivant qu'elle a plus ou moins de puissance.

D'une manière indirecte, la teneur en iode donnerait ainsi une idée de l'énergie potentielle de la glande fraîche et, à un moindre degré, de la valeur thérapeutique des préparations thyroïdiennes portées dans l'organisme. Dans celles-ci, en effet, ce sont les principes chimiques, contenus dans la glande, se conservant après la mort et la dessiccation, etc., qu'on cherche à isoler comme les alcaloïdes afin de les donner à l'état de pureté.

L'appareil thyroïdien peut être altéré brusquement, ou s'altérer lentement, de façon progressive. Dans ce dernier cas, l'organisme résiste en appelant à son aide les suppléances fonctionnelles. La dystrophie toxémique s'établit alors très lentement ; elle peut rester incomplète, *fruste.*

Les troubles qui résultent de *modifications et perversions rapides* ou de la *suppression chirurgicale* complète de la fonction thyroïdienne présentent, avec une gravité plus grande, un aspect sensiblement différent de ceux de l'hypothyroïdie progressive. La médecine, aujourd'hui, commence à connaître ces diverses modalités cliniques de l'athyroïdisme, à discerner leur pathogénie et les liens qui les rattachent les unes aux autres.

Le jeune âge est beaucoup plus sensible que l'âge adulte à la suppression (faits de Bruns, Lancereaux) et à l'altération spontanée du

corps thyroïde. Il est aussi plus sensible aux effets de l'opothérapie thyroïdienne.

Une différence réelle paraît exister dans les attributions physiologiques des diverses parties de l'appareil thyroïdien (glande thyroïde et glandules parathyroïdes). Peut-être sera-t-il possible, en clinique, de différencier par leur expression symptomatique les altérations qui atteindraient plus spécialement l'une ou l'autre partie de cet appareil (myxœdème thyroïdien et myxœdème parathyroïdien [1]). Cette question est absolument à ses débuts.

Les affections, troubles trophiques et syndromes dépendant d'une *suppression*, *insuffisance* ou *perversion* de la sécrétion thyroïdienne sont justiciables de l'opothérapie thyroïdienne.

Dans les troubles et syndromes entraînés par une exagération de cette sécrétion, l'opothérapie thyroïdienne est naturellement contre-indiquée (certaines formes de la maladie de Basedow). Dans ces cas, théoriquement, il faudrait au contraire chercher à neutraliser l'excès d'*antitoxine thyroïdienne*, en introduisant dans l'économie une certaine quantité de la *toxine* dont elle détruit ou contrebalance les effets. Ballet [2], Gioffredi [3] en injectant du sérum provenant d'animaux éthyroïdés, Notkine, au moyen de la thyroprotéide, auraient obtenu de bons effets dans le traitement d'états morbides liés à l'hypersécrétion thyroïdienne (goître exophtalmique). Mais ces expériences sont peu nombreuses, et nous manquons de détails à leur égard pour les étudier ici. D'ailleurs elles ne rentreraient qu'indirectement dans notre sujet : elles appartiennent plutôt à l'étude de la *sérothérapie*, tout en permettant de montrer, comme nous l'avons dit dans l'introduction, que *Serothérapie et Opothérapie* ne sont que deux procédés d'une même méthode de thérapeutique naturiste.

Nous laisserons donc de côté, après les avoir mentionnées, l'utilisation de la thyroprotéïde, celle des sérums d'animaux et hyroïdés. Nous laisserons aussi de côté toute la partie chirurgicale, même les tentatives de *thyro-éréthisme* (Poncet), théoriquement si intéressantes, pour nous occuper exclusivement de l'utilisation thérapeutique des produits antitoxiques et excito-cellulaires du tissu thyroïdien.

[1] Brissaud ; *Presse médicale*, 1898, n° 1.

[2] Congrès des aliénistes, Clermont, 1895.

[3] *La seroterapia nella malattia di Flaiani* (*Med. Contempor.* n° 4, 1896. R. S. M., vol. 49, pag. 104).

IV.

Indications et contre-indications.

Puisque l'opothérapie a pour but de rendre à l'organisme les sécrétions internes déficientes, la médication thyroïdienne est indiquée dans les maladies qui résultent de l'*absence*, l'*insuffisance* ou la *perversion fonctionnelle* de la sécrétion interne du corps thyroïde. Malheureusement, si nous commençons à connaître les dystrophies et toxémies consécutives à l'athyroïdie, nous connaissons moins les troubles liés à l'hypothyroïdie, et nous n'avons que des données incertaines sur les syndromes et les altérations trophiques d'origine dysthyroïdienne.

Pour mettre un peu d'ordre dans l'exposé des nombreuses affections souvent disparates, contre lesquelles on a utilisé avec plus ou moins de succès la thyroïdothérapie, pour chercher à discerner jusques à quel point cette médication est indiquée, nous classerons ces affections d'après la méthode que nous avons adoptée dans la première partie de ce Rapport.

A. *Etats morbides et dystrophies sous la dépendance d'une altération manifeste ou suppression de la glande thyroïde* (Opothérapie directe).

B. *Etats morbides et troubles des organes ou fonctions en corrélation avec le corps thyroïde conduisant à admettre un trouble fonctionnel de la thyroïde sans altération physique évidente* (Opothérapie indirecte).

C. *Etats morbides et syndromes empiriquement améliorés par l'opothérapie thyroïdienne*, sans genèse expliquée de l'amélioration (Opothérapie empirique).

Cette division constitue un classement d'attente. Comme il est arrivé pour les états morbides des deux premiers groupes, d'abord et avec raison empiriquement traités par le suc thyroïdien, on arrivera sans doute à reconnaître que certains états morbides de la 3e catégorie ressortissent à l'opothérapie directe ou indirecte. Pour les autres, si tant est que l'amélioration ne puisse être révoquée en doute ou mise sur le compte de la suggestion, il faudrait alors probablement les attribuer à l'invigoration générale que les extraits organiques sont susceptibles de faire développer.

A. — Opothérapie directe. — Dans cette première catégorie nous rangerons :

§ I. *Les dystrophies et toxémies consécutives à l'athyroïdie*, elles s'accompagnent toutes du syndrome myxœdème plus ou moins marqué. On en distingue quatre variétés principales :

1° Le myxœdème spontané de l'adulte ;

2° Le myxœdème opératoire ou cachexie strumiprive ;

3° Le myxœdème de l'enfant (myxœdème congénital, idiotie myxœdémateuse, myxœdème infantile, tardif, crétinisme sporadique);

4° Le crétinisme endémique [1].

Le traitement thyroïdien répond dans tous ces cas à une indication causale évidente et compte ses plus beaux succès. Dans les trois premières variétés, il agit presque comme un spécifique. Mais s'il procure une amélioration très évidente, on ne saurait cependant, même dans les cas les plus favorables, considérer cette amélioration comme une guérison définitive. La sécrétion normale étant impossible ou tarie, le traitement ne peut être abandonné sous peine de reproduction des accidents. Dans la dernière variété, les accidents peuvent être amendés, les observations sont encore peu nombreuses.

§ II. Les *goîtres et les diverses affections chroniques de la glande amenant un amoindrissement de la sécrétion*. Ici les indications sont moins nettes. Nous n'avons, en effet, aucun moyen d'apprécier la diminution ou l'altération de la sécrétion interne en dehors des troubles qui la révèlent, quand déjà la perturbation fonctionnelle est très marquée.

Dans les goîtres et affections goîtreuses où le corps thyroïde est augmenté, il pouvait sembler peu rationnel d'employer le traitement thyroïdien, mais dans bon nombre de ces hypertrophies apparentes la partie sécrétante, active, saine, est souvent très restreinte par les processus pathologiques qui frappent la glande.

Après Emminghaus et Reinhold (de Fribourg), Bruns (de Tubingue) traitant un crétin goîtreux, constata une amélioration du goître sous l'influence de l'ingestion de corps thyroïdes ; il poursuivit cette étude et obtint des succès. La thyroïdothérapie est devenue une méthode de traitement des goitres et tumeurs thyroïdiennes. Aujourd'hui que les recherches de Baumann ont montré que l'iode est contenu dans la substance thyroïdienne, non seulement on com-

[1] De nombreuses observations de myxœdème de l'enfant sont publiées sous la désignation de *crétinisme sporadique*, surtout en Angleterre.

prend ces succès, mais ces résultats servent à expliquer ce que l'expérience avait déjà appris de l'heureux effet de l'iode et des préparations iodées dans le traitement du goître. La pulpe fraîche ou ses dérivés apportent dans l'économie l'iode déjà «animalisé» et pour ainsi dire tout prêt à agir. L'opothérapie scientifique sanctionne les résultats de l'empirisme thérapeutique de Rilliet de Coindet.

Nous avons signalé plus haut l'inconvénient qui peut résulter d'une «fonte» rapide de la tumeur goîtreuse versant dans la circulation les déchets d'une désintégration trop rapide des cellules thyroïdiennes et donnant alors naissance à des symptômes analogues à ceux du goître exophtalmique. Dans les goîtres, affections goîtreuses et tumeurs thyroïdiennes, l'opothérapie sera donc toujours essayée avec prudence. Le médecin ne doit pas perdre de vue, en effet : 1° que l'agent actif qu'il a entre les mains peut devenir nocif; 2° qu'il n'y a pas de critère positif pour juger le *degré* de l'altération anatomique et fonctionnelle à laquelle il s'agit de remédier. On commencera donc par de faibles doses et on surveillera les effets de la médication. Dans quelques cas, elle n'agira que sur les phénomènes de dysthyroïdisme ; dans d'autres, on verra le goître diminuer de volume.

Parmi les phénomènes du dysthyroïdisme paraissent devoir trouver place certains troubles psychiques ? Lesquels ? C'est ce qu'il faudrait rechercher.

Quelques aliénés goîtreux ont été améliorés après une opération de leur tumeur (Poncet, Austin); les troubles psychiques des myxœdémateux rétrocèdent comme les autres symptômes. Avec la médication thyroïdienne, on pouvait donc penser obtenir une amélioration dans les psychopathies des goîtreux. Mais si parfois, dans des cas complexes, on a vu survenir une certaine amélioration (Mac Clanughry [1]), MM. Reinhold et Emminghaus n'ont rien obtenu, à Fribourg, sur leurs malades, et les tentatives de M. Bories, à l'asile de Pau, ont aussi complètement échoué. Dans le titre des observations de ce dernier auteur, revient plusieurs fois cette mention : « *Amélioration du goître. Insuccès au point de vue mental.* » La question appelle de nouvelles recherches. Jusqu'ici les insuccès semblent la règle. Peut-être de prochaines investigations établiront-elles le départ entre les accidents psychopathiques dus au dysthyroïdisme chez les goîtreux, — justiciables ceux-là de la cure thyroïdienne, et les troubles mentaux qui, ne dépendant pas de cette cause, n'ont aucune chance d'être améliorés par la thyroïdothérapie.

[1] *The Journal of mental science*, 1895, et *Archives de Neurologie*, 1896.

Il est bon d'ailleurs de remarquer que, dans les statistiques restreintes, il est vrai, des psychopathies traitées par le corps thyroïde, ce sont les manies puerpérales ou liées à l'allaitement et à la ménopause qui ont fourni le plus grand nombre de succès. Or, ces états physiologiques s'accompagnent d'une modification de la thyroïde.

Opothérapie indirecte. — § I. Une *corrélation* évidente existe, à l'état physiologique, entre la fonction *thyroïdienne* et le *trophisme général*. Le suc thyroïdien favorise le métabolisme des matières azotées et l'oxydation des graisses. Dans le jeune âge, il influence la formation osseuse. Au moment de la puberté, l'augmentation de volume de la glande, — laissant supposer une hyperactivité fonctionnelle — précède les modifications somatiques profondes de l'individu. Si le mécanisme intime de cette corrélation nous échappe, il est rationnel de le supposer languissant, affaibli dans la *nutrition retardante*, dans le *retard de développement du système osseux*, dans le *retard de la puberté* ; et, pour le réveiller, de s'adresser à l'opothérapie thyroïdienne.

Essayée dans ces diverses bradytrophies, la médication n'a pas toujours répondu à l'attente — sans doute parce que toutes ces dystrophies ne dépendent pas d'une cause univoque — mais elle a souvent donné des résultats satisfaisants, quelquefois même des succès inespérés, dans l'*infantilisme*, le *retard* de la *croissance* (en dehors du myxœdème), l'*obésité*, et dans certains cas de *diabète*.

§ II. Une *corrélation fonctionnelle* assez étroite existe entre les *organes de la génération* (*testicule*, *ovaire*, *utérus*, *mamelle et corps thyroïde*), à l'état physiologique comme à l'état morbide. En dehors des manifestations connues de cette parenté étroite que nous avons rappelée (chap. VI, 1re partie), l'expérimentation et l'observation clinique ont établi que le suc thyroïdien exerce dans certaines conditions une action régulatrice sur la circulation utéro-ovarienne, action qui peut devenir inhibitoire si elle est poussée plus loin. Il est donc indiqué de la rechercher avec prudence, par l'opothérapie thyroïdienne, dans les *congestions* et *hyperplasies* de la zone utéro-ovarienne. Sans que nous en ayons pénétré la genèse, d'excellents résultats ont été obtenus dans les *congestions utérines*, les *métrorrhagies* des myxœdémateuses.

Jouin, traitant par le suc thyroïdien l'obésité d'une malade atteinte d'un fibrome utérin, fut surpris de l'amélioration survenue dans le corps fibreux. Comme Bruns l'avait fait pour le goître, il continua ses recherches. Bientôt il réunit 25 cas de fibromes, de polypes de l'utérus ayant très manifestement rétrocédé ou de métrorrhagies très heu-

reusement modifiées sous l'influence de cette médication[1]. L'hémorrhagie dépendant des métrites ou du cancer se trouvait aussi heureusement amendée par la thyroïdothérapie. D'autres médecins ont vu également des tumeurs utérines (*myomes*, *fibromes*, *fibro-myomes*) rétrocéder tout comme on avait vu les goîtres s'atténuer et disparaître. Le carcinome de l'utérus même aurait été favorablement influencé par la thyroïdisation de la malade.

Les observations, encore peu nombreuses, qui démontrent l'action excito-sécrétoire du suc thyroïdien sur la lactation, laissent espérer que ce médicament pourrait rendre des services dans les cas d'appauvrissement de sécrétion lactée[2].

Opothérapie empirique. — A côté des applications de l'opothérapie thyroïdienne qui reposent sur des indications rationnelles, il en est d'autres qui s'appuient exclusivement sur l'empirisme. Des troubles morbides offrant par quelque côté certaines ressemblances avec les symptômes de l'athyroïdie aiguë ou chronique ont été, sans autre raison plausible que cette ressemblance, traités par le suc thyroïdien. Le succès, dans certains cas, ayant répondu à cette thérapeutique d'avant-garde, on a continué en attendant que vînt l'explication, à faire bénéficier le malade des espérances qu'elle donnait. Parfois cependant, comme il n'y avait que l'apparence d'indications, il n'y eut que l'apparence du succès.

C'est ainsi que l'on a essayé la thérapie thyroïdienne dans la *tétanie*, parce que, au cours du myxœdème opératoire et surtout après la thyroïdectomie expérimentale, on voit survenir des convulsions. La tétanie, il est vrai, reconnaît souvent pour cause une autre intoxication, et ces tentatives de traitement peuvent servir de transition entre l'opothérapie indirecte et l'opothérapie empirique. On a essayé ensuite cette médication contre le *psoriasis*, l'*ichtyose*, l'*eczéma*, *diverses autres affections cutanées* parce qu'il y a toujours une modification de la peau dans le myxœdème, dans la syphilis, etc.

Dans ces conditions, si elle peut être *autorisée*, l'opothérapie n'est *pas indiquée*, elle doit donc être tentée avec circonspection. Nous dirons la même chose des essais faits dans certaines affections

[1] Société d'obstétrique, Paris, juillet 1895. Congrès de Carthage, avril 1896, pag. 532. Société d'obstétrique, novembre 1896.

[2] Stawell a essayé comme galactogogue, chez neuf femmes allaitant leurs enfants, la thyroïde à la dose quotidienne de 3-5 tablettes correspondant chacune à 0,06 cent. de glande sèche. Chez sept d'entre elles, la sécrétion fut augmentée et le lait de meilleure qualité (*Les Nouveaux remèdes*, 1897, pag. 622).

nerveuses : *épilepsie*, *catalepsie*, *éclampsie infantile*. Il en est ainsi encore de l'*aliénation mentale*, exception faite des cas dont nous avons parlé précédemment et de ceux où l'aliénation est associée au Basedowisme, comme nous le verrons plus loin. On est autorisé alors à chercher prudemment si la perturbation de l'état mental ne dépendrait pas d'une toxémie consécutive à l'altération de la sécrétion thyroïdienne.

On le voit, parmi les *indications*, quelques-unes sont *formelles*. Les autres sont *discutables* ; un bon nombre relèvent simplement de l'*empirisme*.

Les *contre-indications* se tirent de l'état du malade. En premier lieu, de l'*état du cœur*. Chez un malade dont le myocarde est affaibli, la résistance diminuée, il est préférable de s'abstenir : le suc thyroïdien agit comme un poison du cœur. La *surcharge graisseuse* sans dégénérescence, chez les obèses, n'est pas une contre-indication. Au contraire, les graisses, d'après ce que nous savons, étant résorbées avant les albuminoïdes, on peut espérer que le cœur pourra ressentir les effets du « dégraissement ». Malgré les observations de Dieballa et Ilyes, au sujet des effets de la thyroïdine dans l'albuminurie, malgré les remarques de M. Maurin, au sujet de la thyroïthérapie dans la tuberculose, il nous paraît prudent, sinon de proscrire d'une façon absolue la médication dans ces états morbides, du moins de les considérer comme une raison de s'abstenir. Mais si, ce qui arrive plus d'une fois, on a affaire à des arthritiques, obèses, emphysémateux avec hyposystolie, et parfois légère quantité d'albumine, on peut tenter la médication, à la condition de surveiller le cœur et le pouls avec le plus grand soin. De tels malades peuvent être soignés par l'opothérapie thyroïdienne à l'hôpital, où ils sont vus, tous les jours, souvent matin et soir ; la médication serait plus difficilement applicable en ville. Nous avons traité un seul cas dans ces conditions. Quoique les résultats n'aient pas été mauvais, nous ne pensons pas que cette thérapeutique, signalée cependant par des médecins très autorisés, soit destinée à un grand avenir, et il nous semblerait, à tout prendre, aussi sage d'y renoncer. Chez notre malade, l'amélioration sensible obtenue les premiers jours n'a pas tardé à s'arrêter ; la théobromine associée au régime lacté s'est montrée alors plus efficace que l'opothérapie seule ou associée au régime lacté.

Enfin, il est désirable que les voies digestives soient en bon état ; les troubles de l'estomac, de l'intestin ou du foie constitueraient, sinon une contre-indication absolue, du moins une indication de grande prudence, car les altérations des organes digestifs ouvriraient facilement la porte au thyroïdisme.

Le *goître exophtalmique* constitue-t-il une contre-indication formelle de la médication thyroïdienne? Cet état pathologique, qu'il vaudrait mieux nommer Basedowisme, pour rappeler qu'il s'agit, non d'une entité morbide mais d'un syndrome pouvant se rencontrer dans des maladies diverses, a été, au point de vue clinique, pathogénique et thérapeutique, opposé au myxœdème. Expression symptomatique d'une intoxication par hypersécrétion thyroïdienne (Möbius, Gauthier de Charolles, Joffroy), le *Basedowisme* contre-indiquerait naturellement toute médication par le suc glandulaire. Or, si théoriquement on peut admettre l'intoxication par simple hypersécrétion du thyroïde — et beaucoup le contestent — on regarde comme très probable aujourd'hui que cette hyperactivité sécrétoire s'accompagne plus ou moins vite d'une élaboration insuffisante ou viciée. La preuve en est apportée par les faits dans lesquels le myxœdème succède au Basedowisme ou coexiste avec ce syndrome[1]. Ainsi nous comprenons déjà que, si la thyroïdine est souvent nuisible dans le goître exophtalmique, elle puisse parfois aussi faire du bien. A cet égard il y a une différence fort importante à signaler entre les vrais et les faux goîtres exophtalmiques, différence sur laquelle Tillaux appelait l'attention au point de vue de l'intervention chirurgicale (1880). Les goîtres anciens, les goîtres volumineux, peuvent à un moment présenter plusieurs signes du *Basedowisme*; il s'agit là d'une simple complication du goître ordinaire, non d'un vrai goître exophtalmique. Nous aurons à revenir plus loin sur ce sujet; dès maintenant nous pouvons établir qu'il faut, pour l'opothérapie médicale comme pour l'intervention chirurgicale, distinguer :

1° Le goître exophtalmique classique, névrose avec Basedowisme; dans ce cas, il est d'ordinaire prudent de s'abstenir; 2° les faux goîtres exophtalmiques ou goîtres Basedowifiés (Marie), contre lesquels on peut tenter la médication thyroïdienne.

Dans la pratique, le diagnostic est parfois difficile[2]. Le médecin devra donc étudier avec la plus grande attention le *Basedowisme*

[1] Félix ; Thèse de Paris, 1896.

[2] M. Marie a indiqué deux symptômes susceptibles d'avoir une réelle valeur séméiologique pour le diagnostic du goître vulgaire avec Basedowisme, car il ne se trouve pas *au même degré* dans la vraie maladie de Basedow : 1° Une *dyspnée* plus ou moins continue avec paroxysmes d'une grande intensité survenant, soit spontanément, soit à la suite d'un travail musculaire même léger, se montant particulièrement la nuit, probablement sous l'influence de la position horizontale ; 2° Une *sialorrhée* très abondante. Soc. méd. des hôp. 1897, pag. 57. Ces deux signes existaient chez un malade de Bosc et Dessaile très amélioré par la médication thyroïdienne.

auquel il a affaire, afin de juger s'il peut recourir à la médication thyroïdienne. Et, plus encore que dans les autres cas, il faudra procéder ici avec la plus grande prudence, s'en tenir aux faibles doses et surveiller le malade.

V.

MODE D'ADMINISTRATION DES PRODUITS THYROÏDIENS [1].

L'*ingestion* est à peu près la seule méthode usitée, pour l'utilisation thérapeutique de la glande thyroïde et de ses dérivés. Elle a remplacé la *greffe* et les *injections*, procédés qui cependant peuvent encore trouver leurs indications. La première partie de ce Rapport a été consacrée à l'étude des divers modes d'application de l'organothérapie en général, et déjà nous avons eu souvent à mentionner la médication thyroïdienne, plus répandue que les autres. Le moment est venu de donner quelques renseignements complémentaires sur l'administration du corps thyroïde en nature, ou préparé. Avant de commencer, il importe de rappeler que la susceptibilité et la tolérance individuelles pour la médication thyroïdienne varient dans de grandes proportions. Les doses indiquées peuvent donc servir de repère, mais pour chaque malade on doit procéder par tâtonnements et fixer la dose utile.

Glande fraîche. — On emploie généralement la glande de *mouton*. Cette préférence repose sur les raisons suivantes : 1° Parmi les glandes d'animaux de boucherie qu'il est facile de se procurer, celle-ci offrirait la plus grande analogie avec celle de l'homme; 2° la tuberculose est extrêmement rare chez le mouton. On a aussi employé la thyroïde de l'agneau, du veau, du bœuf, du porc.

[1] Chassevant ; *La médication thyroïdienne. Etude pharmacologique. Presse médicale*, 1896, pag. 249. — Combe ; *Pharmacologie de l'organothérapie. Revue méd. Suisse romande.* août 1896. — Yvon ; *Pharmacologie du corps thyroïde, Arch. Neurol.*, 1896, vol. I, pag. 190.—Vigier ; *Bull. Soc. thérap.* 11 décembre 1895.—*Bull. Soc. médicale des hôpitaux et Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1894, 97 passim. Marie et Guerlain. Soc. Méd. des hôpitaux, 1894, pag. 83. — Béclère ; Soc. méd. des hôpitaux, 1894, pag. 631. *Ibid.*, 1895, pag. 37. — *Ibid.* Discussion, Communication M. Bourneville, 1896, pag. 32. — Mossé, Mordagne, Bories ; travaux cités. — Marie et Jolly; Soc. méd. des hôpitaux, 1896. Régis, *Myxœdème infantile et traitement thyroïdien*, Bordeaux, 1895. — Notkine ; *Semaine méd.* 1895, pag. 138. — Voy. Lépine, *Semaine médic.*, 1896, pag. 57, 233. 1897, pag. 469.

La glande doit être prélevée sur un animal sain, recueillie très proprement, et mise à l'abri, car elle s'altère plus facilement peut-être que la viande ordinaire. Il importe, du moins au début, de vérifier quand on l'apporte s'il n'y a pas eu erreur ; car on a souvent donné du thymus, des glandes salivaires ou même du poumon, à la place de lobes thyroïdes [1]. Ceux-ci sont désignés d'ordinaire sous le nom de *glandes du cornet* ; il est constitué par deux lobes demi-olivaires, légèrement fusiformes, de couleur rouge brun, situés de chaque côté de la partie supérieure de la trachée et entourés d'une enveloppe cellulo-graisseuse que l'on enlève soigneusement avant l'ingestion [2].

La glande est ingérée en nature, au moment des repas, comme de la viande crue ordinaire, ou bien réduite en petits fragments, mélangée au bouillon ou enrobée dans de la poudre de sucre, de réglisse, etc. Sauf dans un cas, nous avons toujours vu l'ingestion en nature très facilement acceptée et continuée sans causer le moindre dégoût.

La *dose* doit être formulée en poids, non en lobes. D'après nos recherches, confirmées par celles de notre élève, M. le Dr Bories, le poids d'un lobe peut varier pour les thyroïdes saines dans la proportion de 1 à 5 ou 6. Le poids moyen d'*un lobe* (c'est-à-dire d'une demi-glande) est ordinairement de 1gr20 à 1gr50, mais il varie de 0gr80-0gr90, à 3-4 gram. ; exceptionnellement, il dépasse ce chiffre pour atteindre 4 à 5 gram.

Le corps thyroïde de veau pèserait 6 à 7 gram., la glande de bœuf, dont nous nous sommes servi seulement pour des essais sur l'animal, 12 à 15 gram. environ.

La glande est un produit complexe, dont la composition, et par suite l'activité thérapeutique, ne saurait être toujours identique. L'âge, la nourriture, l'origine des animaux — origine qui implique souvent une différence dans l'alimentation — enfin l'époque de l'année qui entraîne la stabulation ou le pâturage, c'est-à-dire un régime et un milieu différents, probablement aussi le sexe et l'émasculation paraissent des causes de variations sensibles, dans la proportion et l'énergie des substances actives contenues dans le parenchyme thyroïdien.

[1] Dans les villes, on aura de grandes facilités en général en s'adressant au vétérinaire inspecteur de l'abattoir. A Toulouse, M. Duffaut nous a toujours prêté son concours de la façon la plus obligeante, soit pour nos recherches, soit pour faciliter l'approvisionnement de nos malades. Il nous est agréable de lui exprimer ici tous nos remerciements.

[2] Cette précaution rend non seulement l'ingestion plus facile, mais elle permet de voir si la glande ne contient pas de petits kystes ou abcès qui ne seraient pas très rares, d'après M. Duffaut, chez les moutons, même d'aspect très sain.

Aussi comprend-on que la quantité de ces substances actives puisse varier pour un même poids de glande. Depuis les travaux de Baumann, on a cherché à établir une proportion entre l'efficacité thérapeutique de la thyroïde ou des produits thyroïdiens et la teneur en iode. Or, pour 1 gram. de glande fraîche de mouton, Baumann a trouvé $0^{m},26$ à $0^{m},38$ d'iode à Fribourg ; $0^{m},34$ à $0^{m},35$ à Paris ; $0^{m},44$ à $1^{m},55$ à Eberfeld[1].

La thyroïde de l'homme et des animaux vivant dans les pays où le goître est endémique contient, d'après les recherches de Baumann, une proportion d'iode moindre que celle des habitants des contrées où cette affection est très rare[2].

Nous avons constaté à notre tour cette même différence dans notre région. Le corps thyroïde des moutons de la race Saint-Gironnaise, arrivant à Toulouse, des montagnes et vallées où le goître est endémique, est beaucoup moins riche en iode que celui des moutons du Lauraguais, région voisine, mais où cette maladie n'existe qu'à l'état accidentel. D'après l'analyse faite par M. Gérard, au laboratoire des Cliniques de la Faculté, il y avait, en effet, $0^{mgr},0108$ par gram. de glande fraîche chez les moutons venus des environs de Saint-Girons et $0^{mgr},317$ chez les Lauraguais. C'est-à-dire que, au moment où les troupeaux revenaient de paître dans les pays du goître, à poids égal, leur corps thyroïde contenait 30 fois moins d'iode que celui des moutons d'une région voisine. Il est possible qu'à une autre époque de l'année la différence ne serait pas aussi grande. Les moutons du Lauraguais sont d'une race plus belle et plus forte que les Saint-Gironnais, mais les corps thyroïdes qui ont servi au dosage ont été obligeamment choisis par M. Duffaut et pesaient à peu près le même poids : (50 lobes Saint-Girons 112 gram., soit en moyenne $2^{gr},24$ par lobe ;

[1] On voit, d'après ces chiffres, qu'en fixant à $0^{m},3$ d'iode par gramme le titre des préparations d'iodothyrine dont nous parlerons plus loin, on a pris pour type la teneur moyenne en iode des glandes thyroïdiennes des moutons de Fribourg.

[2] Sur 27 sujets pris à Fribourg, où le goître est fréquent, la quantité moyenne d'iodothyrine contenue dans le corps thyroïde a été de $0^{gr},002$. Chez 27 sujets pris à Hambourg, où le goître est rare, elle était de 0,00325 : c'est-à-dire bien plus abondante chez les derniers (Baumann). Cette constatation, chez l'homme comme chez les animaux de, la pauvreté en iode du corps thyroïde dans les pays où le goître est endémique paraît donner un regain d'actualité à la théorie de Chatin et justifier la pratique empirique qui faisait traiter le goître par la poudre d'éponge, car celle-ci contient une notable proportion d'iode. Cependant il y a, d'après Oswald, des goîtres où l'on trouve beaucoup d'iode (goître colloïdaux). Ceux-là ne s'accompagneraient pas de cachexie myxœdémateuse.

45 lobes moutons Lauraguais 102 gram., soit une moyenne de 2gr,26 par lobe).

On voit que, si on évite une erreur en prenant pour unité 1 gram. de glande, cette unité n'est pas cependant toujours comparable à elle-même. Les mêmes variations se retrouvent avec la glande sèche, et même plus marquées.

On comprend donc que la posologie ne soit pas absolument fixée. L'accord toutefois s'est fait dans la pratique pour les doses moyennes. En règle générale, il est bon de commencer par des quantités peu élevées afin d'essayer la susceptibilité individuelle, qui est très variable, on ne doit pas l'oublier.

Dans le milieu où nous sommes placé, nous commençons par prescrire d'ordinaire 1-2 gram. de glande fraîche par jour. Suivant l'effet, cette dose est conservée ou portée à 3-4 gram. Le médicament est diminué ou supprimé s'il survient des phénomènes d'intolérance (pouls instable, tachycardie, palpitations, céphalalgies, malaise gastrique, insomnie, brisement des forces).

Dès que les symptômes sont amendés, on cesse progressivement la médication, pour donner ensuite à intervalles plus ou moins espacés les doses nécessaires au maintien de l'amélioration. Sauf les cas où la cure est tentée pour combattre un trouble accidentel, il y a dans toute cure thyroïdienne à distinguer la *ration curative* et la *ration d'entretien*.

Dans le myxœdème, d'après M. Marie, la dose quotidienne doit être de 1 lobe (c'est-à-dire 2 gram. environ), pendant les 3 ou 4 premiers jours; au bout de ce temps et quand la réaction thyroïdienne (polyurie, élévation de la température, accélération du pouls, insomnie, douleurs dans les membres) aura commencé à se manifester, la dose ne sera plus donnée que tous les 2 jours. Une fois la régression des principaux symptômes du myxœdème obtenue, on réduit progressivement la prescription à un lobe tous les 2, 3, 4, 5 jours. La suppression du traitement n'empêche pas d'ailleurs la *démyxœdémisation*, puisque les effets du suc thyroïdien se prolongent pendant quelques jours. Schröter (de Vienne) donne 2 gram. Vermehren 3 ; Combe 3 gram. pendant 4 à 5 jours, puis interrompt pendant ce même laps de temps.

Dans l'obésité, la dose moyenne de 1 gram. par jour ou de 4 gram. deux fois par semaine constitue un mode d'administration susceptible de produire de bons effets sans accidents marqués.

Préparations pharmaceutiques. — 1° *La glande desséchée, réduite en poudre* est prescrite en *cachets*, en *pilules*, (pilules de Merck à 10

centigr.) ou plus souvent sous forme de *tablettes*, de *comprimés*. On ne saurait indiquer un rendement quelque peu précis de la poudre par rapport à la glande fraîche. On est obligé de s'en rapporter au titrage indiqué pour la préparation que l'on adopte. En général, les tablettes contiennent 0gr,10 centigr. de poudre de glande desséchée, mélangée à du miel, du sucre de lait et des substances destinées à assurer leur conservation. Suivant le mode de préparation, ces 10 centigr. correspondent à une quantité variable de glande fraîche. Les tablettes de Castillon, celles de Chaix et Remy correspondraient à 0gr,25 ; celles de Merck, Burrough et Welcome à peu près à la même dose ; les capsules d'Yvon et Berlioz à 0gr,35 environ [1], les dragées de Bouty à 0gr,70 centigr. Les pastilles de Flourens sont dosées les unes à 0gr,05, les autres à 0gr,20 de thyroïdine.

Les *préparations sèches* — à tort désignées sous le nom de *thyroïdine* — dont l'usage s'est assez répandu, qui ont l'avantage de permettre d'instituer la médication thyroïdienne dans les cas où il est difficile de se procurer la glande en nature, présentent le grand inconvénient de s'altérer assez vite. Elles donnent alors naissance à des accidents comparables au *botulisme* et qui doivent être différenciés des accidents dus à l'intoxication thyroïdienne.

Ollo Lanz a vu, à la clinique de Berne, un malade qui supportait facilement 8 gram. de thyroïde être malade après avoir absorbé 2 tablettes de préparation sèche. Nous avons observé à l'hôpital de Toulouse un fait du même genre. Un homme atteint de goître kystique volumineux, commence un traitement par les préparations de thyroïdine sèche ; très rapidement se montrent des accidents d'intolérance marquée (tremblements, lassitude extrême, céphalalgie, oppression cardiaque). Notre distingué confrère, M. le docteur Cavalié, qui a bien voulu nous adresser ce malade, interrompt aussitôt la médication. Après quelques jours de repos, le traitement est repris ; mais on substitue la glande fraîche aux comprimés antérieurement employés. Celle-ci est beaucoup mieux supportée et amène une amélioration évidente, sinon du goître, qui devient cependant sur les parties latérales plus mou et moins volumineux, du moins des troubles fonctionnels qui l'accompagnaient.

Pour conserver longtemps au tissu thyroïdien son action, tout en évitant l'altération que lui fait subir la chaleur et la dessiccation,

[1] Le formulaire Dujardin-Beaumetz-Yvon indique des tablettes correspondant à 0gr,27 centigr. de glande fraîche. Le chiffre que nous donnons ici est calculé d'après les indications fournies par M. Yvon, dans son article de la *Revue de Neurologie*, article où se trouve exposé le mode de préparation des tablettes.

M. Vigier a proposé d'enfermer dans des capsules la pulpe de corps thyroïde soigneusement préparée et intimement mélangée avec le biborate de soude et la poudre de charbon. Ces capsules contiennent chacune 0gr,10 centigr. de pulpe thyroïdienne. MM. Béclère, Besnier, Bucquoy, Chauffard, les ont employées avec succès (*Soc. méd. hôp.*, Paris 1896, pag. 39).

C'est dans le même ordre d'idées que la *peptonisation du corps thyroïde* a été préconisée par M. Denaeyer (albumoses) et par M. Maurange[1]. Ces produits peptonisés paraissent devoir constituer une amélioration de l'outillage de la thérapeutique organique. M. Maurange prépare un vin dont chaque cuillerée à bouche correspond à 0gr.20 centigr. de pulpe *fraiche* de corps thyroïde[2]. On pourrait aussi administrer les peptones thyroïdiennes dans de la confiture. Nous ne savons si, en dehors des observations de M. Maurange, il a été publié d'autres travaux permettant d'apprécier la valeur pratique de ces préparations.

En Allemagne et en Suisse, la *thyradène* (de Knoll) dont 1 gram. contenait 0mm,72 centigr. d'iode et correspondait à 2 gram. de glande fraîche environ, était préconisée — avant la découverte de l'iodothyrine — comme un produit supérieur aux thyroïdines sèches ordinaires.

Principes spécifiques de la glande. — Vermehren, après avoir obtenu par précipitation alcoolique de l'extrait glycériné, la *thyréoïdine*, poudre gris brun qu'il considéra comme la substance spécifique de la glande, prescrivit cette poudre desséchée sous forme de pastilles dosées à 0gr,10 centigr. chacune (1-3 dans la journée). L'effet thérapeutique fut celui de la glande fraîche; leur usage ne s'est pas généralisé. Il en a été de même des préparations de *thyréoïdine* et de *thyroprotéide* de Notkine[3].

Les deux produits chimiques dans lesquels semblent se concentrer les principes actifs de la thyroïde sont la *thyréoantitoxine* de Fränkel et surtout l'*iodothyrine* de Baumann. Pour quelques auteurs même,

[1] V. *Opothérapie générale* (pag. 28).

[2] En versant dans 7 litres et demi de vin à 10° le produit de la peptonisation de 100 gram. de corps thyroïde.

[3] La thyréoïdine de Notkine a été administrée soit en injections hypodermiques, soit en pilules d'après les formules suivantes :

Thyréoïdine épurée..... 0gr,25 Kaolin ..... 3gr. Vanilline... ..... 0gr,01 Mucil. de gomme adragante Q. S. F. s. a. 25 pilules. 1-2 par jour.	Thyréoïdine ..... 0gr,05 Eau distillée..... 10 gr Chloroforme..... 1 goutte. F. s. a. une solution.— Une seringue de Pravaz par jour.

celle-ci serait la substance spécifique ou la contiendrait intégralement (Marie, Ewald, Magnus-Lévy, Hofmeister, Hildenbrand). Cependant ce rôle prépondérant a été fort contesté à l'iodothyrine [1], et, comme M. Abelous l'a clairement exposé, l'existence d'un principe spécifique n'a pas encore été physiologiquement démontrée.

En clinique, il en est de même. Tout récemment A. Schiff [2], à la suite de recherches faites sur des individus bien portants, sur deux acromégaliques et sur un individu atteint de paralysie agitante, arrivait au même moment que Stabel, à la suite d'expériences faites sur les animaux dans le laboratoire de Munk [3], à dénier presque toute action à l'iodothyrine. A l'heure actuelle, on admet que dans certaines affections, en particulier dans le myxœdème, l'iodothyrine possèderait une action très voisine de celle de l'extrait total. Mais isolément aucune de ces substances ne peut remplacer l'ensemble (Lépine, Gottlieb, Wormser [4], etc.) L'*antitoxine* de Fränkel réussirait mieux que l'iodothyrine pour préserver des accidents aigus et de la mort rapide les animaux thyroïdectomisés [5].

[1] L'eau entraîne un principe doué d'une réelle activité dans le myxœdème, et cependant l'iodothyrine est presque insoluble dans l'eau. De plus, l'iode manque quelquefois chez l'enfant; comme nous l'avons indiqué plus haut, cette absence est la règle chez le nouveau-né. D'après les recherches de Miwa et Stœttzner (*Jahrb. f. Kinderh.*, XLV. *R. S. M.*, 1898, LI, pag. 25), il n'y a pas d'iode dans l'œuf. L'iode ne serait donc pas la condition essentielle de l'activité du corps thyroïde, mais il est probable que celui-ci emmagasine peu à peu l'iode des aliments.

[2] Pour A. Schiff, il n'existerait pas d'équivalence fonctionnelle entre l'iodothyrine et les glandes thyroïdes en nature, soit que l'iodothyrine ne représente pas les principes actifs de ces glandes, soit que les préparations d'iodothyrine perdent, avec le temps, leurs propriétés. En tous les cas, d'après les résultats obtenus chez le même individu, avec diverses préparations thyroïdiennes, il semblerait que l'iodothyrine ne peut remplacer la glande en nature ni même les tablettes. *Wien. klin. Woch.*, 1897, pag 277. *Presse méd.*, 1897, pag. 236.

[3] Cf. Ewald; *Rapport sur la physiol. pathol. du myxœdème.* XII[e] Congrès méd. internat. Moscou. 1897. *Sem. méd.*, 1897, pag. 313.

[4] *Arch. f. gesammte Phys.*, LXVII et *R. S. M.*, LI, 1898, pag. 119.

[5] Remarquons ici que l'on retrouve au sujet des effets physiologiques de l'iodothyrine (qui réussit contre les accidents chroniques) et l'antitoxine (qui diminue ou supprime les accidents aigus, tétanie) l'opposition que l'on trouve actuellement entre les effets physiologiques de l'ablation isolée du corps thyroïde et ceux de l'ablation des glandules parathyroïdes. On peut donc se demander si l'une de ces substances n'est pas plus spécialement préparée par les glandules, l'autre par la glande elle-même; ou bien s'il n'y a pas entre ces deux substances, qui coexistent dans l'appareil thyroïdien, une corrélation étroite, l'une servant à élaborer l'autre. Gley a déjà émis (*C. R. gén. des Sciences*, 15 janvier 1898) l'hypothèse d'une

La *thyréoantitoxine* n'a guère été employée jusqu'ici qu'en médecine expérimentale. Elle a été aussi essayée contre le goître exophtalmique; nous ne saurions encore préciser les conditions de son utilisation thérapeutique ; peut-être serait-il possible de l'utiliser dans certaines affections convulsivantes et dans la tétanie.

L'*iodothyrine*, substance pulvérulente, brune, insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, contient 10 % d'iode. En Allemagne, son usage semble s'étendre dans la pratique, quoique ses effets soient encore très discutés. Elle paraît avoir sur les préparations de glandes sèches, l'avantage d'une stabilité plus grande et d'un dosage plus facile, si on peut évaluer la valeur des préparations thyroïdiennes d'après leur teneur en iode, assertion qui n'est pas encore démontrée.

Le produit désigné en pharmacie sous le nom d'*Iodothyrine* est un mélange de cette substance avec le sucre de lait, dans une proportion telle que 1 gram. du mélange contienne 0^{mgr},3 d'iode. Cette poudre iodothyrinée est administrée en nature ou sous forme de comprimés dosés à 0^{gr},25 centigr. de poudre. On la prescrit aux mêmes doses que la glande fraîche, c'est-à-dire à des doses variables suivant les diverses maladies justiciables de la médication thyroïdienne suivant l'âge et la réaction personnelle du patient

Jusque dans ces derniers temps, on ne connaissait guère que l'iodothyrine de Bayer ; Grâce aux renseignements qui nous ont été obligeamment fournis par M. le professeur Hugounenecq, nous avons pu nous procurer un produit récemment introduit dans la matière médicale sous le nom de *Thyroïdin-extract* [1]. Le dosage de cette substance est le même que celui de l'iodothyrine, et elle offre l'avantage d'être d'un prix beaucoup moins élevé [2].

association fonctionnelle entre les glandules et la glande qui doivent être considérées comme deux parties d'un même appareil. Toutefois disons que Baumann et Goldman-Irsa ont opposé aux expériences de Fränkel d'autres expériences dans lesquelles l'iodothyrine à *haute dose* a pu préserver contre la tétanie les chiens thyroïdectomisés (*Münch. med. Woch.*, 1896). De nouvelles recherches sont donc nécessaires pour trancher la question. M Chassevant a annoncé à la Société de Thérapeutique que les expériences entreprises dans son laboratoire lui permettraient bientôt de faire connaître les résultats obtenus sur ce sujet.

[1] L'*iodothyrin-extract* provenait de la fabrique des produits chimiques Crolas, de Lyon.

[2] Dans ces derniers temps, le gramme d'iodothyrine coûtait en ville, d'après nos renseignements, et le prix que nous l'avons payée par petite quantité, 1 fr. le gramme ou un peu plus. Les glandes thyroïdes fraîches ont donc, à ce point de vue encore, l'avantage d'un prix de revient infiniment moindre, avantage très appréciable dans la pratique pour une médication devant être longtemps continuée.

Nous avons administré ces deux produits à des doses de 0gr,40 centigr. à 1 gram. et 1gr,50, en 2 fois dans la journée au moment des repas. Elles ont été très bien tolérées, n'ont donné lieu à aucun accident, quoique continuées pendant plusieurs jours consécutifs.

Ni leur action thérapeutique, ni leur action sur les divers appareils ne nous a paru aussi manifeste, toutes proportions gardées, que celles de la glande fraîche. Mais nous ne donnons cette appréciation que sous réserve, en raison du petit nombre de cas observés (sept.) et des conditions incomplètes de l'observation pour quelques-uns d'entre eux[1].

Dans ce qui précède, nous avons eu en vue uniquement la médication thyroïdienne chez les adultes; mais celle-ci est employée aussi couramment chez les enfants (myxœdème, crétinisme, nanisme, tétanie, etc.), dans ces cas, les doses doivent être proportionnées à l'âge. Les enfants sont très sensibles en général à l'opothérapie thyroïdienne (Obs. de Bourneville, Marfan, Régis, Arnozan) et paraissent présenter, comme les adultes, de très grandes différences individuelles au point de vue de la susceptibilité thérapeutique. C'est ainsi que M. Baumel a pu continuer pendant plusieurs jours 1 gram. de corps thyroïde frais à une fillette de 13 ans myxœdémateuse obèse sans constater autre chose qu'une légère diminution du poids.

Par contre, M. Bourneville a été souvent obligé de réduire la médication à un lobe, un demi-lobe dans les deux jours. La dose de 0gr,50 de glande fraîche ou d'iodothyrine extract que nous avions conseillée chez une fillette de 8 ans idiote, présentant divers accidents nerveux et un léger goître, a été continuée pendant un mois environ sans provoquer le moindre accident. Après quelques jours, la médication était interrompue pendant 4-5 jours et reprise ensuite.

Il est assez difficile de faire accepter aux enfants la glande en nature; ils prennent beaucoup plus facilement les tablettes. Le médecin se souviendra, en les prescrivant, de l'inégalité des doses qu'elles contiennent suivant leur origine, il devra donc bien faire attention à la marque délivrée, s'il n'a pas indiqué celle qu'il estime la mieux

[1] 2 cas d'obésité; dans l'un de ces cas il y avait eu dégoût pour la glande fraîche. — 1 cas de goître avec idiotie. — 1 cas de pseudo-lipomes symétriques avec tendance à l'adiposité. — 1 cas d'hyposystolie chez un arthritique gras, bronchitique, emphysémateux avec infiltration marquée des membres inférieurs et légère albuminurie. Nous devons ajouter 1 cas de crétinisme endémique et 1 cas de goître avec arrêt de développement intellectuel et troubles nerveux. Dans ces deux derniers, dont nous dirons un mot plus loin, le traitement, institué en commun, a été dirigé par notre élève et ami, M. le Dr Cathala, de Castillon (Ariège).

appropriée au cas actuel. En raison des accidents possibles chez les adultes comme chez les enfants, il serait bon que ces médicaments ne soient pas délivrés sans ordonnance et que le médecin spécifie s'ils doivent être renouvelés. Dans les observations de MM. Régis et Arnozan, on voit une demi-tablette, un quart de tablette provoquer le thyroïdisme. Avec 1/4 et même avec 1/8 de tablette anglaise, avec une fraction encore moindre de glande thyroïde chez un enfant de 3 ans, Marfan[1] a constaté de la fièvre (40°) et divers symptômes d'hyperthyroïdisme.

Les travaux étrangers signaleraient que les enfants supporteraient sans inconvénient l'iodothyrine. Nous croyons prudent d'attendre, et de ne pas donner facilement aux enfants des produits qui se montrent souvent trop actifs chez les adultes. Quant à la tolérance grande dont quelques-uns seraient doués, elle nous paraît sujette à caution. Il nous semble probable que l'enfant de 2 ans dont Becker[2] a rapporté l'histoire et qui, après avoir avalé en une fois 93 pastilles d'extrait thyroïdien à 0^{gr},03 centigr., a présenté, pour tous accidents, une perte de poids de 50 gram. devait être tombé sur un flacon dont les pastilles ne contenaient pas beaucoup de substance active.

Nous avons tenté avec le docteur Cathala, de Castillon, l'*opothérapie thyroïdienne d'un nourrisson de* 3 *mois,* athrepsique au dernier degré, porteur d'un goître bilobé, formant à droite et à gauche de la ligne médiane deux tumeurs saillantes, chacune du volume d'une grosse noix. La mère, âgée de 22 ans, goîtreuse, idiote parlant à peine, mais extérieurement bien développée, de bonne prestance et de santé florissante avait les seins gorgés de lait. L'aspect chétif, malingre, extrêmement émacié du nourrisson qui, notons-le, ne présentait pas trace de myxœdème, devait donc, à notre sens, être attribué au goître et à la débilité native. Pour essayer de traiter la mère et rechercher si la thyroïdisation maternelle atténuerait le goître de l'enfant qu'elle allaitait, un traitement fut institué au moyen de préparations de thyroïdine sèche. La dose quotidienne prescrite correspondait environ à 1^{gr},50 de glande fraîche. Après 5 jours le traitement était interrompu et la malade laissée pendant 4 jours sans médicaments. Les résultats, un mois et demi après le début de la médication, étaient les suivants d'après ce que nous écrivait le D^{r} Cathala : Légère diminution du goître chez la mère. Pour l'enfant, que nous avions cru

[1] Cas inédit. Communication écrite.

[2] *Deutsch. med. Woch.*, 1895, pag. 600 et *R. S. M.*, 47, pag. 509.

perdu, « *amélioration notable*. Le goître a disparu à peu près en totalité. L'athrepsie a cédé rapidement, et l'enfant se porte bien, il a presque l'embonpoint normal d'un enfant de son âge »[1].

Nous croyons que cette observation est la première où l'on ait tenté, dans un but thérapeutique, de thyroïdiser la nourrice pour agir sur l'enfant, et, quoique nous n'ayons pas constaté cliniquement si l'enfant avait reçu les principes thyroïdiens avec le lait maternel, la relation de cause à effet semble si évidente que nous estimons que l'amélioration tout à fait remarquable ici obtenue ne peut reconnaître d'autre genèse. En effet, d'une part, l'influence excito-secrétoire du suc thyroïdien sur la sécrétion lactée a été mise en évidence par Hertoghe ; d'autre part, l'enfant a bénéficié des effets salutaires qui caractérisent l'action de cet agent : Rétrocession du goître, excitation du mouvement de la nutrition et de la croissance. A divers points de vue, ce fait nous a paru offrir un réel intérêt.

VII.

Applications thérapeutiques. — Résultats.

A Opothérapie directe. — § I. *Athyroïdisme, Myxœdème*. — Dans les diverses modalités cliniques de l'athyroïdisme, *myxœdème spontané de l'adulte*, *myxœdème opératoire*, *myxœdème infantile*, le succès de l'opothérapie est la règle[2]. Aussi, en présence de la merveilleuse

[1] Le succès immédiat avait dépassé tout ce qu'il semblait permis d'espérer. Il s'est maintenu et accentué. Nous avons voulu nous en rendre compte directement. Quelques jours avant de recevoir les épreuves de ce travail, nous avons été, en compagnie du Dr Cathala, revoir la mère et son enfant. Il y avait à ce moment quatre mois environ que le traitement avait été commencé. L'enfant est devenu un vigoureux bébé potelé, souriant, vif, ayant toute la connaissance ordinaire à son âge. Le goître a disparu. A la palpation onne le retrouve plus. La guérison semble complète. Nous pouvions à peine croire à une métamorphose aussi favorable et aussi rapide de l'état général et local. Chez la mère, ce traitement avait amené une diminution manifeste du goître ; il nous a paru qu'il y avait aussi un certain degré d'amaigrissement et que ses couleurs étaient moins fraîches. Nous sommes porté à attribuer cette modification à l'opothérapie, M. le Dr Cathala nous affirme cependant que ces changements s'observent chez toutes les femmes du pays quand, après le repos forcé de l'hiver, elles recommencent le travail dans la montagne.

[2] Il ne faudrait pas croire qu'il n'y a pas d'exceptions. M. Marie, après la communication de M. Bourneville, a cité à la Société Médicale des hôpitaux de Paris

efficacité du suc thyroïdien, quelques auteurs ont-ils été jusqu'à dire qu'il agit comme un spécifique. Ces faits sont actuellement bien connus, nous n'aurons pas besoin de les décrire longuement.

L'amélioration porte sur tous les symptômes qui constituent le syndrome myxœdème : 1° infiltration des téguments et tissus en général ; 2° troubles du système nerveux ; 3° troubles trophiques.

Dans le *myxœdème spontané de l'adulte* les modifications sont tout à fait remarquables. L'action favorable de la médication commence à se faire sentir souvent dès le second jour et d'ordinaire s'accuse dès le troisième ou le quatrième jour. Le pouls, la température, se relèvent. La diurèse s'établit, et l'on assiste à la « démyxœdémisation » graduelle du malade. La bouffissure du visage, les bourrelets œdémateux s'atténuent, les formes s'accusent. « En quelques semaines, la métamorphose est complète, l'œdème a disparu, le malade a perdu plusieurs kilogrammes de son poids, la peau reprend ses fonctions, les sécrétions cutanées se rétablissent, les poils et les ongles repoussent ; la torpeur cérébrale s'atténue ou disparaît suivant les cas. Les troubles des divers appareils s'effacent et les sujets reprennent plus ou moins leur ancienne activité physique [1]. »

La quantité de substance active nécessaire pour obtenir la guérison varie suivant les sujets. Celle-ci, une fois acquise, ne se maintient pas si l'on abandonne complètement le traitement, car il ne s'agit pas en l'espèce, comme nous l'avons dit, d'une vraie et complète guérison. Après le traitement curatif, il faut prescrire la *dose d'entretien*. Ewald, dans son rapport, citait le cas de trois myxœdémateux « guéris » qui sont avertis de temps en temps de l'utilité de reprendre la médication par le retour de douleurs dans les membres, de malaises ou même de bouffissure de la face. On peut ne pas laisser se produire ces accidents en tenant le malade sous l'influence de la substance active, (petites quantités de substance thyroïdienne prises à quelques jours de distance les unes des autres). Mais souvent les malades attendent d'être avertis par des signes précurseurs. L'augmentation de *poids* accompagnant la sensation de froid (Meltzer) est l'indice d'un retour du myxœdème et l'indication de reprendre le traitement.

Myxœdème opératoire. — Leichtenstern, Kocher ont fait connaître les premiers cas de myxœdème opératoire traités avec succès par la

deux cas de myxœdème infantile dans lesquels la médication s'était montrée impuissante. Il est aussi des cas où l'amélioration, quoique réelle, est bien moins marquée que d'habitude.

[1] Souque ; Art *Myxœdème*. Traité Charcot, Bouchard, tom. VI, pag. 990.

médication thyroïdienne (1893). Dans un cas où le myxœdème se compliquait d'accidents psychiques, M. le docteur Meylan (de Moudon), ne pouvant se procurer de corps thyroïde du mouton, prescrivit des lobes du porc. Pendant un mois, deux lobes tous les deux jours, puis progressivement diminution de la dose. La guérison fut ainsi obtenue. Actuellement, le myxœdème opératoire est plus rare, car il est de règle d'éviter l'extirpation totale, toutes les fois que la chose est possible. Mais on sait que dans quelques cas le myxœdème peut survenir, même après une extirpation partielle, si la portion de la glande laissée en place s'atrophie. Dans ce cas, comme après l'ablation totale, on a conseillé de donner de temps en temps lobes thyroïdes, à titre préventif. Cependant cette prophylaxie ne doit pas être faite d'une façon intempestive. C'est ainsi qu'une malade de Doyen, qui avait subi la thyroïdectomie pour un goître exophtalmique et chez laquelle ce chirurgien avait laissé un lobule sain du volume d'une amande, se soumit elle-même à la médication thyroïdienne. Les phénomènes d'hyperthyroïdisation ne tardèrent pas à se montrer et disparurent par la suppression de la médication [1].

Le myxœdème opératoire ne se présente pas seulement sous la forme d'accidents chroniques, éloignés ; il peut parfois, chez l'homme comme chez l'animal, donner lieu à des accidents aigus (tétanie, convulsions) ; on a noté souvent aussi des troubles psychiques ; les troubles nerveux sont sensiblement améliorés, guéris ou prévenus par l'opothérapie. Contre ces accidents, l'iodothyrine seule paraît n'avoir pas l'efficacité qu'elle paraît posséder dans les troubles trophiques. La glande ou l'extrait total, plus encore que dans les autres cas, semblent donc indiqués ici.

Myxœdème infantile. — Il faut distinguer le *myxœdème congénital*, développé tout à fait dans le premier âge, *idiotie myxœdémateuse* (Bourneville d'Ollier) et le *myxœdème infantile*, plus tardif. Dans le premier cas, en dehors de la démyxœdémisation, le suc thyroïdien favorise d'une manière manifeste, l'accroissement de la taille, de la force, aussi l'éclosion des dents souvent très retardée, secoue la torpeur de ces pauvres dégénérés mais n'élève pas sensiblement leur état intellectuel. Les expériences de Goldberg, sur les animaux, suffisent à le faire comprendre, puisqu'il y a non seulement myxœdème cérébral mais altération de la substance nerveuse chez les animaux thyroïdectomisés jeunes. Le traitement thyroïdien peut cependant donner des résultats, même lorsque le traitement est commencé longtemps après la naissance (Bourneville).

[1] Académie de Médecine. Paris, 1897.

Quand le *myxœdème infantile* survient plus tard, c'est-à-dire à une époque où le corps et l'intelligence ont commencé déjà à prendre un certain développement, l'amélioration produite par la médication thyroïdienne paraît réussir mieux que dans le cas précédent, surtout s'il s'agit d'un myxœdème fruste. En même temps que la croissance arrêtée se fait de nouveau, la démyxœdémisation rend la démarche plus agile, l'idéation et la parole moins lentes, permet à l'activité fonctionnelle de se manifester ; l'enfant ou l'adolescent peut se remettre au travail, suivre la classe, et il semble que le traitement augmente l'intelligence. La lecture de quelques observations, les photographies jointes aux observations sont, à ce point de vue, fort instructives. Il se fait alors une véritable transformation, comme chez le malade de Jaunin [1].

Rushton Parker [2], dans la discussion qui eut lieu sur le *crétinisme sporadique et son traitement* devant l'Association médicale britannique, a montré une soixantaine de photographies de crétins sporadiques, avant et après le traitement thyroïdien. Les résultats avaient été invariablement les suivants : « Rapide diminution de la bouffissure, disparition de la proéminence abdominale et de la hernie ombilicale, rétraction de la langue en dedans des arcades dentaires, amincissement des lèvres, accroissement du poids et surtout de la taille. Développement des cheveux, des ongles et des dents, redressement du squelette. Presque toujours, la lordose lombaire et d'autres difformités s'atténuent ; enfin, l'intelligence fait de rapides progrès ». Les observations d'Arnozan, Régis, Brissaud, Marie, Raymond et d'autres auteurs témoignent dans le même sens.

Rappelons que les jeunes enfants ont une très grande susceptibilité au point de vue des doses, et que le traitement n'est pas sans présenter de réels dangers. Il s'est plusieurs fois terminé par la mort. Quand l'enfant échappe au danger, on peut voir se succéder les effets bons et mauvais de préparations thyroïdiennes avec une surprenante rapidité. Un enfant de 3 ans, atteint de myxœdème congénital, auquel Marfan donne environ la dixième partie d'un quart de lobe, présente le lendemain un pouls extrêmement rapide, un faciès toxique, la température est à 40°, puis disparition du myxœdème en 48 heures, desquamation très abondante et éruption de trois dents en huit jours, amaigrissement avec apparence de cachexie ».

[1] *Suisse romande*, 1896, pag. 32.

[2] *British med. Ass. et British. med. Journ.*, 12 septembre 1896, pag. 615. R. S. M., 1897, vol. XLIX, pag. 637, et Discussion : Horsley, Telford Smith Fletcher Beach.

La médication avait été administrée avec une telle prudence qu'il faut voir dans ces accidents le résultat d'une surexcitabilité exquise à l'égard du médicament, comme celle que l'enfant présente souvent. Le résultat favorable que nous avons obtenu avec le Dr Cathala, chez un enfant à la mamelle, en faisant prendre des tablettes de thyroïdine à la mère, nous porterait à proposer de donner aux très jeunes enfants qui doivent être soumis à l'opothérapie le lait d'une nourrice ou bien d'une vache, d'une chèvre, auxquelles on aurait précédemment administré une ration de corps thyroïde.

D'ailleurs, c'est ici le cas de rappeler que le myxœdème paraît provenir surtout du métabolisme des matières azotées et que l'on voit très exceptionnellement ce syndrome se montrer tant que l'enfant est exclusivement nourri au sein. De là, l'indication d'aider à la cure thyroïdienne en prescrivant aux myxœdémateux un régime dont le lait et les végétaux feront la base.

Crétinisme. — Le *crétinisme sporadique* se confond avec le myxœdème infantile, congénital ou précoce. Le *crétinisme endémique*, qu'il y ait ou non goître, doit être considéré aussi comme une variété de l'*athyroïdisme* à laquelle les conditions complexes de son développement donnent un aspect clinique spécial (V. Wagner[1], Kocher, Régis et Gaide).

Cette manière de voir, contestée au début, trouve un argument dans les résultats de l'opothérapie. Sur les conseils de Régis, Gaide[2] a traité, dans les montagnes de la Tarentaise, le crétinisme avec ou sans goître par la médication thyroïdienne (extrait glycériné ou tablettes). L'amélioration a été moins rapide, moins accentuée que dans le myxœdème et le crétinisme sporadique, mais les effets ont été les mêmes. Elle a consisté en un changement d'aspect de la peau et des téguments, élévation de la température, augmentation des diverses excrétions, accélération du pouls, établissement des menstrues, réveil de l'intelligence, de l'activité ; amoindrissement de la tumeur chez les goîtreux. Les accidents du thyroïdisme, en général légers, se sont montrés aux doses de 20 à 60 centigr. de suc. La suppression de la médication prématurée ou trop prolongée a déterminé le retour des symptômes morbides. Les résultats ont semblé d'autant plus favorables que le sujet était plus jeune. Ils sont encourageants, mais, comme le reconnaissent les auteurs, il y a de réelles difficultés pratiques à appliquer ce mode de traitement.

Avec M. le Dr Cathala, de Castillon, nous avons parcouru plusieurs

[1] Réunion des médecins de Styrie. — *Bull. méd.*, 1893, pag. 441-694.

[2] Thèse de Bordeaux, 1895. — Régis ; *Semaine méd.* 1895, pag. 91.

villages de la vallée de la Bellongue, où le crétinisme endémique a son foyer le plus marqué, dans l'Ariège d'après les renseignements qu'avait bien voulu nous envoyer M. le Dr Soula, médecin des épidémies à Foix. L'endémie y est en décroissance ; nous avons, au milieu de très nombreux cas de goître et de crétinisme plus ou moins marqués, trouvé deux cas, l'un chez une femme de 35 ans, l'autre de 20 ans, dans lesquels l'ensemble des signes était caractéristique. Chez la première surtout, le crétinisme avec atrophie de la glande était typique : nanisme, empâtement myxœdémateux des téguments, parole lente, etc.

Sur nos indications, M. le Dr Cathala a bien voulu commencer un traitement par la glande ou les préparations thyroïdiennes, mais l'éloignement des malades, la rigueur de la saison, ont constitué de mauvaises conditions, qui ont forcément rendu la médication irrégulière, la surveillance difficile. Nous n'avons pas obtenu de résultats bien appréciables chez nos deux malades. Chez la crétine de 35 ans, nous avions craint que l'âge avancé fût un obstacle au succès, car l'amélioration est toujours plus difficile chez les sujets âgés que chez les enfants jeunes. Mais nous estimons, avec MM. Régis et Gaide, que le traitement thyroïdien appliqué méthodiquement et scientifiquement, comme complément des mesures hygiéniques générales, diminuerait dans une sérieuse proportion, s'il ne l'enrayait pas, l'endémie crétino-goîtreuse dans les foyers où elle persiste encore. Nous chercherons à recommencer l'expérience. Sans parler de la diminution du goître constatée chez la jeune mère dont nous avons parlé plus haut (pag. 118), les deux succès obtenus chez les enfants, l'un chez le nourrisson, l'autre chez une enfant de 8 ans, goîtreuse, idiote, sans myxœdème, gâteuse, se tenant accroupie, n'ayant pas encore parlé, ne marchant pas seule et qui est parvenue, après un mois de traitement par la glande fraîche puis par l'*iodothyrine-extract*, à prononcer le mot « papa » assez clairement, à faire quelques pas seule et à redresser sa taille, si bien qu'elle paraît avoir grandi de 4 à 5 centim., sont, pour le Dr Cathala et pour nous, un encouragement à continuer cette tentative.

On ne saurait cependant, dans ces cas, espérer tout de la bonne volonté médicale, condamnée à être peu efficace si elle n'est appuyée par le concours et la conviction des personnes intelligentes de l'entourage de ces dégénérés (maires, instituteurs, ecclésiastiques) et surtout celui de l'administration [1].

[1] Une des difficultés pratiques est l'approvisionnement en médicaments et le prix des préparations thyroïdiennes. La plupart des sujets étant sur les listes de l'Assistance, on pourrait peut-être obtenir la délivrance d'une certaine quantité de produits thyroïdiens. La glande fraîche serait aussi d'un emploi très utile,

La médication devrait surtout s'adresser aux enfants et individus encore jeunes d'une part et aux *goîtreux* de tout âge. On sait la relation fréquente que l'on trouve entre le goître des parents et l'arrêt de développement ou le crétinisme des enfants.

L'éloignement du milieu, même temporaire, paraît être une des conditions qui facilitent l'atténuation de l'endémie, c'est celle que nous avons entendu signaler à plusieurs reprises par les gens du pays qui constatent la différence entre ceux qui « sont sortis » et ceux qui ont été obligés de vivre dans le pays infesté. En dehors des causes héréditaires, il y a les conditions locales (infection par un agent encore inconnu [1](?), intoxication par défaut d'éléments d'iode dans l'alimentation) qui facilitent ou déterminent la dégénérescence de la glande thyroïde et ses effets consécutifs. Cette dégénérescence peut être atrophique ou hypertrophique, d'où l'aspect très différent au premier abord des divers types du crétin; l'athyroïdisme confine ainsi à l'hypothyroïdisme et au disthyroïdisme. On pourrait donc reprendre la formule de Lombroso : « Toute la question du crétinisme se réduit à la question du *goître* », en disant : « La question du crétinisme se réduit à la question de l'insuffisance fonctionnelle de la glande thyroïde avec ou sans goître ». D'où, par voie de déduction, l'importance spéciale de l'opothérapie bien conduite.

§ II. *Goîtres.* — A la suite des communications d'Emminghaus et Rheinold (1894), de Bruns, de Tubingue (1895), sur la cure thyroïdienne du goître, des statistiques importantes ou des observations isolées ne tardèrent pas à être publiées (Kocher, Stabel, Knopfelmacher, Angerer, Marie, Senè, Gaide, Cabot, Richard, Mossé, Sabrazès et Cabanes, etc.). Favorables dans l'ensemble, — avec réserves formelles de la part de quelques auteurs, spécialement de Kocher, Shurly [2], Stabel, — elles établissaient déjà que les goîtres kystiques ne sont pas influencés par cette médication, ordinairement suivie de succès chez les individus jeunes, porteurs de goîtres charnus. Au con-

il y aurait parfois quelques difficultés à s'en procurer. Nous avons dû les faire expédier de Toulouse. Difficile en hiver, ce moyen serait impossible en été, époque où les malades peuvent être vus plus facilement. Comme mode d'administration, la glande a été prescrite plusieurs fois par M. Cathala dans du sirop de quinquina. Les malades acceptaient la glande pour avoir le sirop.

[1] Combe défend l'hypothèse de l'infection et rapproche le goître endémique du goître *épidémique*, que l'on voit en effet régner accidentellement là où règne d'habitude le goître endémique; d'après cette hypothèse on serait conduit à admettre que sous une influence inconnue l'agent prend à ce moment une virulence spéciale.

[2] Assoc. Américaine de Laryngologie, 1895. *Mercredi médical*, 1895, pag. 511.

traire, les goîtres exophtalmiques, exceptionnellement diminués, pouvaient présenter une aggravation de l'état général à la suite de la thyroïdothérapie. Le rapport de Bruns au Congrès de Wiesbaden sur l'emploi des préparations thyroïdiennes en chirurgie [1] fut consacré exclusivement au traitement des tumeurs de la thyroïde. En France, la question est venue à plusieurs reprises devant la Société médicale des hôpitaux, la Société de chirurgie, et a été étudiée à Lyon par M. Poncet et ses élèves. Exposée sommairement dans la revue de M. le professeur Lépine et dans l'excellente thèse de M. Bérard [2], elle a fait l'objet de communications de MM. Briau [3], Bérard, au Congrès pour l'avancement des sciences (1897).

La statistique de Bruns portait sur plus de 350 cas traités, soit par la pulpe fraîche, soit par les tablettes anglaises, à la dose quotidienne maximale de 2 chez les adultes, 1/2 à 1 chez les enfants, et plus rarement (24 cas), par l'iodothyrine de Baumann. Celle-ci avait paru aussi active que les tablettes. De ce grand nombre de faits observés se dégageaient les conclusions suivantes :

La guérison complète sans récidive est relativement fort rare (8 %).

D'ordinaire, il se produit soit une amélioration considérable (un tiers des cas environ) ; soit une atténuation modérée (un tiers des cas environ) ; un quart seulement des goîtres se montre rebelle à tout traitement. Le jeune âge est une puissante condition du succès. Les récidives sont fréquentes.

Stabel [4] avait eu une proportion de succès moins grande : Sur 83 goîtreux traités par l'opothérapie, 2 guérisons complètes seulement, 4 diminutions manifestes, et puis des améliorations plus ou moins nettes qui cessaient rapidement après l'interruption de la médication, pour faire place à une récidive de la tumeur.

La récente statistique d'Hanszel [5] (novembre 1897), portant sur 220 cas de goître, observés à la clinique du professeur Chiari de Vienne, en général sur des sujets de 12 à 24 ans, traités par des pastilles de thyroïdine, à la dose d'une et plus tard 2 par jour contient aussi

[1] *Berl. Kl. Woch.*, 4 mai 1896, pag 406. *Méd. moderne*, 1896, pag. 269.

[2] Thèse de Lyon, décembre 1896, pag. 425. Travail très complet où l'on trouve exposés en particulier les idées et travaux de l'école lyonnaise et une importante bibliographie.

[3] Briau ; C.R. Congrès pour l'av. des sciences. Saint-Etienne, 1897. *Lyon médical*, 26 septembre 1897, pag. 102. V. Aussi Critchmaroff; Th. de Lyon 1897.

[4] Soc. de méd. Berlinoise, 22 janvier 1896. *Berl. Kl. Woch.*, n° 5, 1896. *Sem. méd.*, 1896, pag. 47.

[5] *Wien Kl. Woch.*, n° 46 *Presse médicale*, 20 janvier 1898, pag. 44.

une notable proportion de succès. Elle confirme dans l'ensemble les résultats de la statistique de Bruns relativement à la valeur séméiologique de la *forme anatomique du goître* au point de vue de l'action de la *thérapie thyroïdienne*.

Les goîtres parenchymateux simples sont heureusement modifiés, les goîtres parenchymateux avec noyaux colloïdes subissent, sous l'influence du traitement, une diminution de consistance et une atrophie des parties hyperplasiées. La récidive est fréquente quelques mois après la cessation de la médication. Les goîtres fibreux deviennent plus mous. Sur les goîtres colloïdes, kystiques, vasculaires et cancéreux, l'opothérapie ne produit aucun effet.

Un grand nombre de malades, 67 sur 220, dans la statistique d'Hanszel, — soit 1 sur 3 environ —, avaient subi une diminution de poids, 8 une augmentation.

Sur un premier point donc, toutes les statistiques concordent. La forme de goître la plus influencée par la médication thyroïdienne est la forme hyperplasique. Toutefois, quand la glande paraît être revenue à l'état normal, il est rare qu'il ne reste pas quelques foyers d'hyperplasie, qui sont le point de départ des récidives. La récidive, dans les trois quarts des cas, s'observe environ trois mois après la cessation du traitement (Bruns), ou un peu moins, 4 à 6 semaines (Stäbel) ; elle semblerait parfois d'autant plus rapide que le goître a rétrocédé plus vite au début. Pour l'éviter, il faut prescrire de temps en temps une *ration d'entretien*.

De même que dans le myxœdème, les effets de l'opothérapie, si elle doit être efficace, se manifestent assez vite. Au bout de quatre à six jours, on constate une diminution du volume et peut-être plus nettement une diminution de consistance du goître. Parfois, après s'être bien annoncée dès les premiers jours, l'amélioration commencée ne s'accentue pas.

Sur 8 cas de goître que nous avons personnellement traités par la médication thyroïdienne, 6 étaient des goîtres charnus, 6 fois nous avons obtenu une amélioration consistant en une diminution de la consistance, une diminution plus ou moins accentuée du volume de la tumeur ; mais jamais de guérison, même apparente. Dans deux cas de goître parenchymateux observés, l'un chez une jeune fille de 22 ans, l'autre chez un jeune homme de 24 ans, qui nous avait été adressé par M. le docteur Laville (de Revel), l'amélioration des premiers jours une fois obtenue, la médication sembla ne plus avoir d'effet. Nous n'avons pas été beaucoup plus heureux dans deux autres cas de goître parenchymateux, chez une jeune fille de 16 ans et un jeune homme de 17 ans, non plus que dans un cas de petit goître développé

au moment de la puberté chez une fillette de 14 ans. Le résultat du début nous avait cependant donné, ainsi qu'à nos malades, bon espoir d'arriver à un résultat final bien plus appréciable. La médication reprise après quelques jours d'interruption, n'amena pas une amélioration, plus grande. Il semble qu'il se soit passé là quelque chose d'analogue à ce que l'on constate souvent dans la cure thyroïdienne de l'obésité [1]. Enfin chez une idiote de 32 ans goîtreuse, épileptique, que M. Lautré, médecin des enfants assistés de la Haute-Garonne a bien voulu nous confier, nous avons obtenu une très sensible diminution du volume et de la consistance du goître [2] Les photographies de la malade que nous soumettons au Congrès permettent de se rendre compte de l'amélioration considérable survenue dans l'état général et local après 4 mois de traitement. Les crises d'épilepsie n'ont pas été plus fréquentes. L'intelligence devient moins rudimentaire.

La *diminution de la circonférence du cou*, dans la grande majorité des cas, est de 1 à 3 centimètres ; elle a pu atteindre 3, 5, 8 cent. (Bruns), Les malades éprouvent souvent du soulagement et les *phénomènes de compression s'atténuent ou disparaissent*, avant qu'il se soit produit un changement sensible dans l'aspect extérieur. A ce point de vue, l'observation du malade de Lichtwitz et Sabrazès est particulièrement intéressante. Chez un sujet de 23 ans, porteur d'un goître volumineux avec prolongement rétro-sternal, l'opération avait été conseillée en raison de la gêne de la respiration, de l'imminence d'accès de

[1] Nous avons aussi observé, en dehors des huit cas indiqués, quatre autres cas de goître dans lesquels il a été prescrit du corps thyroïde : trois avec le docteur Cathala, nous en parlons plus loin, et un autre à l'hôpital. Dans celui-ci il n'y a pas eu, en réalité, traitement thyroïdien, aussi ne l'avons-nous pas fait entrer dans notre statistique. Il s'agissait d'un énorme goître base lowifié, avec grosses veines variqueuses saillantes sur la peau, chez une pauvre miséreuse admise à l'hôpital pour une hémiplégie et qui succombait quelques jours après son entrée dans les salles de la clinique. Le début de la tumeur remontait au moins à 25 ans. Nous n'avons pu avoir que de très vagues renseignements sur l'évolution progressive de ce goître. La face était tuméfiée, la parole lente, l'intelligence alourdie mais conservée. Pouls rapide. Une petite quantité de glande fraîche détermina une tachycardie manifeste, et la tentative de traitement fut abandonnée. Quelques jours plus tard, la malade succombait. A l'autopsie, parmi d'autres lésions locales, on constate que la portion cervicale du grand sympathique droit épaissie était transformée en un cordon de dimension sensiblement égale, sinon supérieure à celle du pneumogastrique.

[2] Notre collègue M. Rispal médecin à l'hôpital de la Grave a très obligeamment autorisé le passage de cette malade de son service dans nos salles. Nous lui adressons ici nos remerciement ainsi qu'à nos élèves MM. Liette et Dvorianoff, à qui nous devons les photographies de la malade.

suffocation au moindre effort. L'administration d'une dose quotidienne d'extrait glycérique et de tablettes correspondant à une dose de 0 gr. 80 c. de glande thyroïdienne fit disparaître les phénomènes subjectifs. « Les marches prolongées, les travaux fatigants n'entraînaient plus aucune gêne ». Le volume du goître ne commença cependant à rétrocéder d'une façon évidente qu'au bout de quinze jours.

Nous avons constaté aussi, chez un de nos malades dont nous avons déjà parlé, une diminution de la gêne respiratoire et la diminution surtout de douleurs très pénibles, irradiées dans la partie supérieure du cou vers la région parotidienne, sans que le goître, qui était d'ailleurs un goître kystique, eût rétrocédé.

La dyspnée, le cornage, ont disparu en quelques jours chez un malade de Sené.

Le traitement thyroïdien, qui a rendu l'extirpation inutile chez quelques malades, a permis dans d'autres cas d'éviter la trachéotomie.

Poncet a obtenu sur trois sujets, âgés de 11 à 18 ans, porteurs de goîtres charnus récents qui déterminaient une dyspnée intense, la disparition rapide de ce symptôme, au moyen de l'iodothyrine à la dose de 0 gr. 30 c. par jour. Le goître céda plus lentement. Cinq mois plus tard, il n'y avait pas eu de récidive et les malades se considéraient comme guéris.

En résumé, on voit que l'opothérapie thyroïdienne agit favorablement sur certains goîtres ; qu'elle les améliore souvent et peut même amener la guérison. Le *résultat est d'autant plus favorable*, que le *sujet est jeune*, le *goître charnu*, *le traitement institué d'une façon précoce*.

Même s'il existe des phénomènes de compression évidents, l'amélioration peut être considérable, l'opération inutile. Le succès est moins certain dans les goîtres anciens volumineux. Cependant les exemples de Séné, Sabrazès et Cabanne, Sabrazès et Lichtwitz, etc. montrent que, dans ces conditions, l'opothérapie peut encore être tentée avec succès. Dans l'un de ces cas, le goître avait 46 centimètres de circonférence.

Dans les goîtres kystiques et vieux goîtres charnus qui résistent habituellement à l'organothérapie, il est toujours permis d'avoir recours à cette médication, du moins pendant un certain temps. Sans diminution apparente du volume, il peut survenir une amélioration des phénomènes subjectifs qui permettent le travail, la vie de tous les jours, par suite reculent ou suppriment l'indication d'une intervention chirurgicale.

Plusieurs auteurs (Kocher[1], Bérard) ont assimilé la méthode organothérapeutique à la médication iodurée et ne lui reconnaissent pas, dans nombre de cas, un grand avantage sur celle-ci. M. Lépine croit plutôt à une spécificité d'action de la médication thyroïdienne. Il est certain que souvent on a vu l'opothérapie réussir, quand déjà la médication par l'iode ou les iodures, longtemps continuée, s'était montrée inefficace. Mais, en présence du petit nombre de guérisons réelles et d'après les circonstances mêmes dans lesquelles se limite l'efficacité de la médication thyroïdienne, nous serions disposé à admettre — tout en reconnaissant la spécificité d'action — qu'une grande partie des effets constatés dans la cure du goître est due à ce que le corps thyroïde apporte à l'économie de l'iode déjà en combinaison organique.

Dans tous les cas, on est donc autorisé à commencer le traitement du goître charnu par les moyens médicaux. Une question plus délicate à résoudre est celle de savoir au bout de combien de temps l'opothérapie doit être jugée inefficace. Ici, les opinions varient : Après 20 tablettes, c'est-à-dire après *10 jours*, dit Hanszel ; après *4 à 5 semaines*, si le goître reste stationnaire, dit M. Bérard, il faut opérer. Poncet a opéré un malade âgé de 20 ans, après avoir constaté que l'iodothyrine, administrée *pendant plus de* 3 *mois*, ne produisait pas d'amélioration. A cet égard, il n'y a pas, croyons-nous, de règle absolue. Le médecin devra se guider sur les signes fonctionnels. Si on a affaire à un malade jeune, si le traitement a amené une légère amélioration des symptômes de compression, une diminution de consistance de la tumeur, on est autorisé à tenter un nouvel essai après une période d'interruption, en modifiant le mode d'administration, en changeant les préparations dont on s'est servi.

Nous avons vu, dans un cas de ce genre, une nouvelle amélioration s'annoncer, puis de nouveau cesser. Nous avons alors conseillé à la malade (jeune fille de 22 ans), de consulter un chirurgien, puisque la thérapeutique médicale ne paraissait plus capable d'amener une amélioration plus marquée. Il y avait à ce moment environ 2 mois et demi que la médication avait été instituée. La malade a refusé de continuer sa médication. Le goître a sensiblement diminué de consistance, mais le volume est resté à peu près stationnaire.

En procédant avec prudence, on pourra éviter les accidents du thyroïdisme. Ceux-ci peuvent, en effet, se produire, et non sans une certaine intensité, dans le traitement du goître comme dans les autres

[1] *Correspond. f. Schw. Aerzte*, 1895. R. S. S., 1895, vol. 46, pag. 495.

applications de la méthode thyroïdienne. C'est là un sérieux inconvénient de la méthode pour les malades que l'on voit de loin en loin et qui oublient volontairement, dans leur désir de guérir, les recommandations de prudence et de modération faites par le médecin.

Par quel processus l'opothérapie entraîne-t-elle la guérison du goître? Pour résoudre cette question, Bruns a cherché par la voie expérimentale, les lésions qui se développent dans le tissu du goître et qui disparaissent sous l'influence de la médication. Les expériences ont été faites sur des chiens goîtreux. Chaque moitié du goître mise à nu fut mesurée et une petite partie excisée pour permettre de pratiquer l'examen histologique. Les animaux furent alors soumis au traitement thyroïdien : 2 tablettes par jour pendant un temps, variant de 4 à 6 semaines, puis les goîtres furent enlevés et examinés au microscope. Les tumeurs avaient diminué dans toutes leurs dimensions. La transformation s'était faite d'après le processus suivant :

Augmentation de la substance colloïde résultant de l'augmentation de la sécrétion, puis fonte de nombreux follicules amenant la diminution de volume. L'intensité et la rapidité de la fonte des tissus a porté M. Bruns à penser que l'action des nerfs glandulaires joue un rôle dans ce processus atrophique.

Goitre de Basedow et Goitres Basedowifiés. — L'opothérapie thyroïdienne semble tout d'abord absolument contre-indiquée dans le *goître exophtalmique*, puisque chez l'homme et chez l'animal l'*hyperthyroïdisation* fait se développer un tableau clinique reproduisant les traits de la maladie de Graves. Elle a souvent, en effet, amené des accidents obligeant à interrompre très vite la médication sous peine de « désastres ». Parfois, au contraire, elle a manifestement amélioré la situation même dans des cas où la thyroïdectomie avait été proposée comme dernière ressource pour le malade. Rares d'abord, mais ayant appelé vivement l'attention puisqu'ils mettaient en cause la pathogénie de la maladie de Basedow et son traitement, ces faits (J. Voisin [1], Moyan [2]. Morin [3], Taty et Guérin [4], Alexieff,

[1] Société médicale des hôpitaux, 1894, et Congrès de Bordeaux, 1895. — Le fait de David Owen rapporté par plusieurs auteurs doit être éliminé ; ce médecin, dans une communication ultérieure (*Brit. med. journ*, 12 février 1895), a fait savoir que par erreur le boucher avait toujours délivré du thymus au malade.

[2] Cité par Otto Lanz, R. S. M., 1895, vol. XLVI, pag. 495.

[3] *Rev. Suisse romande*, 1895, pag. 243.

[4] Congrès de Bordeaux, 1895.

Burns, Bogroff, Clouston)[1] ont porté à admettre deux nouvelles hypothèses :

1° A une période avancée de l'affection, l'*hypothyroïdisation* succède à l'*hyperthyroïdisation* (Lépine);

2° La sécrétion interne est altérée qualitativement et quantitativement[2] ; le dysthyroïdisme est cause d'intoxication. En faveur de cette opinion, qui n'est pas exclusive de la précédente, plaidait aussi la coïncidence du myxœdème et du goître exophtalmique, observée dans un certain nombre de cas. C'est celle qui paraît devoir être adoptée.

D'ailleurs, depuis les faits cités plus haut, un certain nombre de guérisons ont été encore obtenues par l'ingestion thyroïdienne (Etienne[3], Villard [4], Silex [5], Casselberry [6], Bosc et Dessalle[7], Blottière [8], Deway [9], Mairet*, Mossé [10]). Dans les Sociétés et les recueils où ces observations ont été publiées, on a immédiatement produit, il est vrai, d'autres observations (Ewald, Stabel, Béclère, Dreyfus-Brisac, Hennig, Spillmann, Grasset*, Bézy*, Saviolle), diamétralement opposées, ou bien ne comportant que l'amélioration d'un seul symptôme,

[1] Cités par M. Faure *Gaz. hôp.* 1896, pag. 780.

[2] Rapport de Brissaud. Comm. et Discussion J. Renaut, Ballet, J. Voisin, Gley, Joffroy, Babinski (*Congrès des aliénistes* Bordeaux, 1895). Murray, Edmunds, Hutchinson (*Assoc. med. Brit.*, 1896. *Gaz. hebd. Paris*, 1896, pag. 989); Eulenburg, *Congrès Neurologie* Bruxelles. *Presse méd.*, 29 septembre 1897. M. Faure, *Etude sur le goître exophtalmique. Gaz. des Hôpitaux*, 1896, pag. 773. — Riche, Th. de Paris, 1896-97. — Félix, *Myxœdème associé à la maladie de Basedow*. Th. de Paris, avril 1896. — Sellerier, Th. de Paris, 1897. — Blottière, *Etude sur le traitement des goîtres exophtalmiques*. Thèse de Paris, juillet 1897. — Glantenay, *Traitement du goître exophtalmique. Arch. gén. de Médecine*, novembre 1897. — Saviolle. Thèse de Montpellier, décembre 1897

[3] Soc. méd. de Nancy, 1895-96. *Gaz. hebd. de Paris*, 1896.

[4] Congrès de Médecine, Nancy, 1896, pag. 647.

[5] Soc. de méd. de Berlin, 29 janvier 1896. *Berliner klin. Woch.*, 1896, pag. 130.

[6] *Mercredi médical*, 1895, pag. 511.

[7] Thèse de Saviolle. Montpellier, 1897. Diverses observations. Celle de Todd, citée par Saviolle comme un exemple de guérison par l'opothérapie thyroïdienne, ne doit pas entrer en ligne de compte, le malade ayant pris du thymus et non du corps *thyroïde*.

[8] Thèse de Paris, 1897, n° 410. L'auteur cite en outre des faits favorables de Ohls, Sérapine, Hock, deux observations de guérison dues à Arnozan, d'après la thèse de Félix, Paris, 1896 ; nous ne les avons pas trouvées dans ces auteurs.

[9] Société méd. Lyon, 3 novembre 1897. *Presse méd.*, II, 1897. Annexes 174.

[10] Cas inédit.

* Communication écrite.

la diminution de volume du goître, obtenue au prix de l'aggravation des phénomènes cardiaques et nerveux (Bruns, Flechter Ingals [1]). Que conclure de cette opposition ? D'abord que tous ces cas ne sont pas comparables, puisque les malades auxquels la médication peut faire du mal sont plus nombreux que ceux auxquels elle peut faire du bien. Ce n'est pas une raison pour renoncer à la médication mais bien plutôt pour s'attacher à distinguer les cas réellement justiciables de l'opothérapie.

Au chapitre des *indications* et *contre-indications* (p. 106), nous avons déjà dit qu'il importe de distinguer :

1° La maladie de Basedow (goître exophtalmique vrai) ; 2° les faux goîtres exophtalmiques ou *goîtres Basedowifiés*.

Malgré l'asepsie, on sait qu'aux premiers le chirurgien ne peut toucher sans risques considérables. Les seconds supportent mieux l'intervention opératoire, qui amène parfois une grande amélioration en supprimant la cause des accidents. Or cette différence de nature, qui offre une importance séméiologique de premier ordre en thérapeutique chirurgicale, peut et doit servir de guide pour l'intervention opothérapique.

Dans la *maladie de Basedow* classique, le traitement thyroïdien serait habituellement nuisible. Dans le goître *Basedowifié*, au contraire, il se montre souvent utile, diminue les accidents, surtout la dyspnée et amène parfois une amélioration considérable. Pour M. Marie [2], qui a nettement posé cette formule, les observateurs qui ont obtenu des succès chez les basedowiens par la cure thyroïdienne auraient eu affaire à des goîtres basedowifiés. Qu'il en ait été parfois ainsi, la chose est possible. Mais l'attention est éveillée maintenant, et certaines statistiques ou observations isolées ont tenu compte de cette différence. De plus, quand s'il s'agit d'une maladie de Graves avec goître n'exerçant pas de compression et dans laquelle les phénomènes généraux prédominent, il semble bien que le succès de l'opothérapie résulte, non de la diminution des phénomènes mécaniques, mais du « renfort » apporté à la sécrétion thyroïdienne insuffisante ou altérée.

Il vient de nous être donné d'observer un cas de ce genre chez une femme ayant eu, il y a une vingtaine d'années, à la suite d'un accouchement, des phénomènes de basedowisme très marqués. Tout était rentré dans l'ordre, après une période de huit mois environ, pendant laquelle la malade avait été soumise à divers traitements, en particu-

[1] *New-York med. Journal.* 1895. R. S. M., vol. 47, pag. 518. 1897.

[2] Travail cité. Soc. méd. des hôp., 1897, pag. 57.

lier au traitement iodé et ioduré ; phénomènes nerveux, sensations de chaleur, tremblements, sueurs, excitation, goître, avaient disparu.

Une seconde fois, il y a quelques années, il paraît s'être produit une autre poussée agressive avec palpitations comme symptôme prédominant. Après la ménopause, de nouveau le cou grossit et les mêmes phénomènes se reproduisent ; les yeux sont brillants, mais sans exophtalmie, parfois palpitations violentes, léger tremblement vertical des mains[1]. Le pouls, fréquent, devient très rapide à la moindre émotion (120 quand la malade vient pour la première fois à l'Hôtel-Dieu, et quelques jours après, avant tout traitement la malade étant plus calme, P. 98). L'examen du cou, l'analyse des troubles nerveux, agitation, tremblement, insomnie, sueurs, palpitations, enfin l'existence antérieure du même syndrome en corrélation avec un accouchement, nous ont conduit à porter le diagnostic *maladie de Basedow,* liée à l'existence d'une modification des fonctions utéro-ovariennes. La médication thyroïdienne instituée avec prudence, — 1 à 2 gram. de glande par jour[2] — est rapidement suivie de l'amélioration que nous cherchions sans l'espérer. Après six jours de traitement, le mieux être général était déjà très sensible. Le pouls est devenu plus lent, l'insomnie, les bouffées de chaleur, l'agitation, l'irritabilité, sont très manifestement atténuées. Le cou n'a pas sensiblement changé de volume : mais la malade, très satisfaite, le trouve moins gros. On continue le traitement en espaçant l'administration du médicament ; l'amélioration s'accentue ; le goître rétrocède plus lentement que les autres symptômes et continue à diminuer, après suppression de la médication.

Une objection s'est présentée à notre esprit. Ce résultat favorable a-t-il été dû à l'opothérapie ? Ne se serait-il pas produit naturellement et sommes-nous en droit de tirer une autre conclusion de ce fait, sinon que notre intervention n'a pas été nuisible ? La première attaque avait été bien plus longue. Quand Madame X... est venue à la consultation, elle se sentait au début de l'affection et craignait d'être incommodée pendant assez longtemps. Le mieux être très sensible s'est produit immédiatement après la mise en œuvre de la médication. Nous sommes porté à voir là une relation de cause à effet. On ne peut accuser la suggestion. Nous n'avions pas laissé ignorer à la malade que nous ne lui promettions pas le succès, qu'il était possible, au con-

[1] L'observation de cette malade a été recueillie par M. Capgras, interne du service. Elle sera prochainement publiée.

[2] Cette dose pourrait être trop forte dans les pays où les corps thyroïdes sont très riches en substances actives.

traire, qu'elle eût une recrudescence des symptômes nerveux et des battements du cœur. On nous excusera d'avoir cité avec quelques détails ce fait, c'est qu'il nous a donné la conviction que dans certains cas de maladie de Basedow, *au début*, la médication thyroïdienne peut réussir et que la question est aujourd'hui encore très contestée.

A côté de ce cas fruste, nous en citerons un autre inédit, très intéressant, dont nous devons la communication à l'obligeance de M. le professeur Mairet. Ici, les phénomènes étaient complexes, le Basedowisme était associé à l'aliénation.

La malade, âgée de 40 ans, entre à l'asile en novembre 1893, avec les signes d'une aliénation mentale avec perversions sensorielles et égarement intellectuel très marqué. Anémie profonde. Œdème des membres inférieurs. Pouls faible, dépressible, 150 par minute; tremblements verticaux des extrémités très fréquents. Ces troubles font penser à une maladie de Basedow, bien qu'il n'existe ni goître ni exophtalmie.

Pendant huit mois, tout traitement reste impuissant à modifier la rapidité du pouls, les tremblements et l'état intellectuel. Léger relèvement de l'état physique. *Commencement d'exophtalmie*. Pas de goître. M. Mairet se décide alors à faire des injections de liquide thyroïdien, et des modifications se produisent aussitôt. A la dépression succèdent l'excitation, la céphalée, puis, assez rapidement, amélioration très nette. M^me^ G.... se trouve mieux, ne ressent plus de douleurs de tête, devient propre, se rend compte mais vaguement de son état passé. Ce changement s'accentue et frappe tout le monde, en particulier la famille. La malade commence à travailler régulièrement. Parfois, quelques moments de tristesse passagère. Amélioration de plus en plus marquée. En même temps, le pouls se ralentit (de 150 tombe à 92) et devient plus fort. L'exophtalmie persiste avec léger strabisme. Un an et demi après l'entrée, cette malade quittait l'asile, le délire avait disparu, l'intelligence encore affaiblie. Rentrée chez elle, a repris ses occupations.»

« Il y a dans cette observation, nous a écrit M. Mairet, un tel rapport entre les injections de liquide thyroïdien et l'amélioration constatée que je suis disposé à voir là plus qu'une simple coïncidence, d'autant que tous les traitements antérieurement employés avaient complètement échoué ».

Nous n'avons pas besoin d'insister sur l'intérêt de cette observation, au point de vue de l'effet produit sur les symptômes basedowiens par l'injection de liquide thyroïdien. Bien que les cas de ce genre soient peu nombreux, nous croyons, avec M. Mairet, *qu'on doit voir là plus qu'une simple coïncidence*. A un autre point de vue, l'observation

de M. Mairet mérite, à notre sens, de retenir particulièrement l'attention. Elle offre un exemple probant de ces faits, encore mal connus, que l'on commence à entrevoir et dans lesquels le *dysthyroïdisme* avec goître ou sans goître entraîne une perversion des facultés cérébrales.

Tout récemment, un fait du même genre a été communiqué par M. Devay à la Société médicale de Lyon [1]. Un malade atteint de goître exophtalmique avec mélancolie anxieuse a complétement guéri par le traitement thyroïdien (ingestion de glande crue à dose progressivement croissante jusqu'à deux corps thyroïdes).

De ce qui précède, on peut légitimement conclure que la médication thyroïdienne donne parfois de bons résultats dans la maladie de Basedow et que la condamnation dont Marie et Eulenburg [2] l'ont frappée, il y a quelques mois encore, est trop rigoureuse. Dans certains cas, elle atténue très sensiblement les désordres nerveux, coïncide avec une euphorie générale, une diminution du pouls, des tremblements, et amène plus lentement la diminution ou la disparition du goître. Si cette constatation doit faire ranger les préparations thyroïdiennes au nombre des agents dont la thérapeutique interne dispose pour le traitement de la maladie de Basedow, on n'oubliera pas les recommandations suivantes, au cas où l'on jugerait utile d'avoir recours à ces produits. La médication doit être commencée avec des doses faibles, très prudemment conduite, surveillée de peur d'accidents, cessée rapidement si le thyroïdisme s'accentue et, en tout état de cause, interrompue de temps en temps, suivant indications. Bien entendu, le traitement général ne serait pas négligé. Nous n'avons pas besoin de rappeler ici que le thymus pourrait être prescrit à la place du corps thyroïde [3].

Il serait prématuré sans doute de vouloir préciser les conditions dans lesquelles le corps thyroïde serait indiqué dans la maladie de Basedow. Remarquons seulement que, jusqu'ici, il a été presque toujours essayé dans des cas très avancés, alors que toutes les autres

[1] Soc. méd. de Lyon 3 nov. 1897, *Presse méd.*, 1897. II, pag. 174. Annexes.

[2] Eulenburg ; XV^e^ Congrès allemand de. méd. interne. — *Semaine médicale*, 1897, pag. 233.—Congrès de Neurologie de Bruxelles. *Presse médicale*, 29 septembre 1897.

[3] Mikulicz et quelques autres auteurs ont eu des succès par la médication thymique dans la maladie de Basedow. Les accidents seraient beaucoup plus rares que dans l'opothérapie thyroïdienne (V. pag. 33).

médications avaient échoué[1] ; remarquons encore que le syndrome *Basedowisme* peut compliquer certains états hystériques, névropathiques réflexes, ayant leur point de départ dans l'utérus, l'intestin, les ovaires ; que par suite, en même temps que l'on s'efforce de surprendre et corriger le trouble de la sécrétion thyroïdienne, phénomène probablement deutéropathique, il est bon de rechercher et *traiter* le trouble ou la lésion initiale, *primum movens*. Quand la *dysthyroïdie* sera mieux connue et ses conditions pathogéniques mises en lumière, notre médication, à la fois pathogénique et naturiste, atteindra plus sûrement son but.

Nous arrivons maintenant aux affections et troubles trophiques qui, en apparence du moins, sont en dehors de la pathologie thyroïdienne. Cependant l'opothérapie et l'examen attentif du corps thyroïde montrent que chez l'adulte diverses altérations de la santé ou du développement coexistent souvent avec une altération, une diminution de cet organe. Nous venons d'avoir la bonne fortune d'en observer un exemple chez une femme de 30 ans, au moment où nous écrivons ces lignes, et de la montrer aux élèves de notre service à l'Hôtel-Dieu. Les troubles du trophisme nous serviront de transition pour passer des *maladies par athyroïdisme* et *dysthyroïdisme*, justiciables de l'opothérapie directe, aux troubles de la nutrition, dans lesquels l'altération thyroïdienne, moins saisissable, mais probable, relève de l'opothérapie indirecte.

Arrêts de croissance. — Le *nanisme*, l'*infantilisme* ont pu être améliorés par le traitement thyroïdien. Les résultats d'Hertoghe, de Bourneville, de Schmidt[2] sont de nature à légitimer de nouveaux essais. Nous en avons parlé dans un chapitre précédent, le lecteur voudra bien s'y reporter. Nous rappellerons seulement ici qu'il est utile, avant d'entreprendre un traitement, de faire radiographier la main et le poignet afin de savoir si le squelette peut encore s'allonger ou si l'ossification est définitivement terminée.

Dans le *rachitisme*, les résultats ne sont pas concordants ; quelques auteurs ont signalé des améliorations. Hertoghe estime, d'après un cas, qu'il y a peu de chance de voir l'amélioration se faire. Schmidt partage cette manière de voir. Heubner[3] a constaté une amélioration

[1] Muller (de Marbourg) a eu quelques bons résultats uniquement dans les formes frustes de la maladie de Basedow (*Berl. Kl. Woch.*, 1896, pag. 407).

[2] *Berl. Klin. Woch.*, 1896, pag. 407.

[3] *Ibidem*, Schiff pense que c'est surtout de 15 à 16 ans que le traitement thyroï-

très marquée de l'état général et de l'anémie, sans amélioration du système osseux. La question est à élucider.

Chez les enfants idiots ou arriérés, non myxœdémateux, dont la croissance est retardée, le traitement thyroïdien a donné de réels résultats, surtout si l'on tient compte de l'âge relativement avancé des sujets soumis à la médication [1]. Bourneville a fait remarquer que, chez les enfants éprouvant un retard de croissance, l'obésité accompagne souvent l'arrêt du développement [2]. Cette constatation est un argument de plus pour rapprocher — comme nous l'avons fait en nous appuyant sur les résultats de l'opothérapie — les troubles du trophisme général qui se traduisent par un *retard du développement physique*, et l'*obésité* qui est l'expression d'une autre modalité de la nutrition retardante.

B. — Opothérapie indirecte.

§ I. — Troubles de la nutrition. — Obésité. — La diminution de poids si fréquemment constatée à la suite de la médication thyroïdienne devait porter à essayer celle-ci dans les cures d'amaigrissement. En effet, utilisée d'abord en Amérique, par Barron, Putnam, Gutnam, en Angleterre par Dawies, Mackensie, en France, par Bouchard, Charrin, Rendu, Chauffard, Buquin, Fournier, en Allemagne, par Leichtenstern, Wendelstadt, en Autriche par M. Schlesinger, etc., l'opothérapie, seule ou associée au régime, amena souvent une surprenante diminution de poids. Son usage ne tarda pas à se généraliser parmi les médecins et en dehors d'eux ; mais bientôt on se rendit compte que, si l'ingestion amène souvent l'effet attendu, d'autres fois elle reste inefficace et que, parfois même, le malade continue à augmenter. On peut à ce point de vue distinguer trois catégories principales :

dien doit être utilisé pour augmenter la taille, car c'est à cette époque que l'accroissement du corps se fait en longueur.

[1] Boullenger ; *Action de la glande thyroïde sur la croissance.* Thèse de Paris, 1895-96. — V. aussi Danis ; *Influence de la glande thyroïde sur le développement du squelette.* Thèse de Lyon, décembre 1896 (Relevé de nombreuses observations). — X. Delore, Nanisme par atrophie de la glande thyroïde. *Soc. médicale*, Lyon, 1897.

[2] Immervol (de Jassy) ; *Semaine méd.*, 1894, rapporte un cas où l'obésité et le myxœdème coïncidaient. Amélioration par le traitement thyroïdien. Mort par affection intercurrente. Autopsie. Adipose et myxœdème sous-cutané. — Atrophie de la thyroïde.

1° Dans les cas où la médication réussit, on voit l'effet se produire d'abord avec rapidité, sans que d'ordinaire le malade change rien à son régime ni à son genre de vie ordinaire. Schlesinger[1] a vu, chez une infirmière de la clinique du professeur Schrötter, après un usage prolongé de la glande thyroïde de mouton, le poids s'abaisser de 120 kilogrammes à 88 kilogr., c'est-à-dire de 32 kil., sans qu'il y ait eu d'accidents. La malade avait continué à vaquer à ses occupations. L'effet s'était arrêté à un moment où l'on avait donné la glande du bœuf à la place de celle du mouton. Rendu[2] a signalé un fait semblable. Sous l'influence de préparations de glandes desséchées et d'un régime sévère, une jeune fille de 15 ans 1/2, issue de parents arthritiques, obèses, perdit en six mois *66 livres* de son poids; descendit de 100 kgr. à 67 kgr. Le traitement avait été interrompu de temps en temps ; aucun signe de thyroïdisme ne s'était manifesté ; au contraire, les symptômes d'essoufflement et les palpitations qui avaient fait penser à une surcharge adipeuse du cœur avaient complètement disparu ; le sujet présentait l'aspect de la plus parfaite santé.

Sous l'influence de l'iodothyrine (0 gr.30 à 1, 2, 3 gr. par jour) Hennig[3], Grawitz, Levy-Magnus, Ewald, A. Mathieu, etc., ont constaté aussi des pertes de poids très sensibles, 1 à 5 kgr. par semaine au début. Un malade de Hennig diminua de 9 kgr. 75 en vingt-trois jours. Un élève de Mathieu[4], avec 1 gr. à 1 gr. 50 d'iodothyrine par jour, perdit en un mois 4 kgr. sans éprouver d'inconvénients sérieux.

Dans tous ces cas, les accidents étaient peu ou point marqués. Chez une de nos malades qui, sans rien changer à son genre de vie ordinaire, prenait 4 gram. de glande fraîche par jour, avec quelques interruptions, nous avons constaté en trois semaines un fléchissement de 7 kilogr. 500 (16 juillet-3 août). A ce moment, l'apparition d'une lassitude générale survenant après la marche ou un effort, la céphalée, l'augmentation du nombre des pulsations, firent suspendre le traitement; ce qui ne fut accepté qu'avec regret par la malade. A ce moment, le tour de taille avait baissé de 5 centim., le tour de hanches de 14 centim.; la malade se trouvait dégagée. Malgré la suppression du remède, la sensation de fatigue persista durant quelques jours. Six semaines plus tard, le poids était remonté de 3 kilogr. De nouveau, en un mois, avec des doses un peu moindres il baissa de 4 kilogr.; le

[1] *Club med. de Vienne*, 1396. *Gaz. hebd. de Paris*, 1896, pag. 252.

[2] Soc. méd. des hôp. Paris, 1895, pag. 714.

[3] *Ueber thyroïdin* (*Munch med. Woch.*, 1896, pag. 313. *R. S. M.*, 1896, vol. LXVIII, pag. 448).

[4] *Hygiène de l'obésité*, pag. 321.

tour de taille était descendu depuis le commencement de 115 à 100$_0$, tour de hanches de 125 à 104, la circonférence de la cuisse de 52 à 50, celle du mollet de 41 à 39.

Ainsi, quelles que soient les préparations employées, les résultats peuvent être très favorables et acquis, moyennant certaines précautions, sans risques sérieux; mais, dès que l'on cesse la médication, l'effet obtenu s'atténue très notablement. Magnus Lévy a noté qu'il se prolonge rarement au delà de quatre à cinq semaines. Nous venons de voir qu'il peut durer beaucoup moins.

Le patient doit donc être tenu sous l'influence de préparations organothérapiques, ce qui est une sujétion et un inconvénient.

Dès leurs premiers essais portant sur 52 malades, Leichtenstern (27), Wendelstadt (25), avaient observé — ce qui a été confirmé par l'expérience — que la diminution de poids est surtout marquée au début. Elle va ensuite en diminuant, malgré l'augmentation des doses, puis s'arrête complètement, le médicament paraissant avoir épuisé toute son action thérapeutique [1]. La production de cette accoutumance dans un certain nombre de cas ne doit pas faire perdre de vue l'éventualité d'une intoxication rapide ou progressive. Au point de vue pratique, il est donc nécessaire de surveiller toujours le sujet, de ne pas le laisser croire à une sécurité trompeuse, de l'avertir du danger qu'il court, soit en forçant les doses pour aller plus vite, soit en prolongeant la médication à l'insu du médecin. C'est ce qui est arrivé pour notre malade. Pendant quatre à cinq mois, elle revint nous consulter à l'Hôtel-Dieu, et une légère perte de poids fut encore obtenue; puis elle ne revint plus. Huit mois après, nous avons appris qu'elle avait continué son traitement sans direction. Un matin on la trouva morte dans son lit; la veille encore, elle était allée s'approvisionner de corps thyroïde. Sans affirmer qu'il y a eu là un nouveau cas de mort subite, imputable à l'opothérapie, la chose nous paraît probable. C'est un des dangers de la facilité qu'ont les malades à se procurer les médicaments frais et les spécialités.

2° Dans une seconde série de faits, la médication thyroïdienne exerce une influence beaucoup moins marquée que dans les exemples cités plus haut. La limite d'action du médicament sur l'obésité est vite atteinte. C'est ainsi que chez une seconde malade âgée de 35 ans, l'administration de la glande, puis l'iodothyrine, amenèrent seulement une perte progressive de 2 kilog. 500, la tendance à regagner le poids primitif se montra, à peine la médication fut interrompue.

[1] *Deutsch. med. Woch.*, 1894. *R. S. M.*, 1895, vol. 46, pag. 109.

3° Enfin, il est d'autres cas où l'adiposité, malgré l'administration de préparations thyroïdiennes, reste stationnaire ou augmente. C'est ainsi que, chez une jeune fille de 18 ans, obèse, réglée, mais très petite pour son âge, ni la glande fraîche, ni l'iodothyrine, ni l'iodothyrine-extract n'ont eu d'effet très sensible. Chez une malade entâchée d'alcoolisme et de syphilis, emphysémateuse, que nous avons, à plusieurs reprises et à intervalles rapprochés depuis deux ans, soumise à l'opothérapie pour la débarrasser d'une tendance à l'épaississement adipeux et de deux pseudo-lipomes de la région sus-claviculaire, non seulement nous n'avons obtenu que des résultats peu appréciables, vite atténués, mais l'empâtement et le poids augmentent progressivement. L'iodothyrine, comme la glande, exerce une influence manifeste sur l'obésité, nous n'avons pas vu cette préparation réussir quand la glande fraîche reste inefficace.

L'amaigrissement est dû à plusieurs causes, nous le savons : Principalement perte d'eau, augmentation de la combustion, diminution de l'assimilation des graisses, désassimilation plus ou moins marquée des substances albuminoïdes. Dans la cure thyroïdienne, il est donc indiqué de donner une alimentation riche en azote pour maintenir l'équilibre des substances albuminoïdes et se rapprocher théoriquement de la cure idéale de l'obésité, qui consisterait à provoquer la combustion de la surcharge adipeuse sans dénutrition accélérée des substances azotées. Ceci suppose que le mouvement des échanges nutritifs produit par la thyroïdothérapie est identique chez les différents sujets, et nous avons vu combien les différences sont sensibles à cet égard. Mais une autre question se pose encore.

Comment se fait-il que certains obèses « fondent » si rapidement sous l'influence du traitement thyroïdien, tandis que d'autres restent absolument réfractaires ? La pathogénie de l'obésité résulte de nombreux facteurs [1], et nous ne pouvons fournir sur ce point de réponse satisfaisante.

L'hypothèse de Noorden que le traitement thyroïdien réussit très bien chez les ralentis de la nutrition, tandis qu'il ne donne pas de résultats dans la polysarcie résultant de la suralimentation chez les sujets dont les échanges organiques se font normalement, n'a pas été vérifiée par l'expérience.

Cependant, il serait utile de voir si cette explication ne s'appliquerait pas à un certain nombre de cas et si elle n'a pas été rejetée trop complètement. On a cherché avec raison, à la suite des analyses de Richter,

[1] Voyez Legendre; *Rapport sur l'obésité*. Congrès de Moscou. *Presse méd.*, 1897.

à augmenter l'absorption des substances azotées ; mais la destruction des matières albuminoïdes est moins intense qu'on ne l'avait d'abord supposé. Les observations de Noorden, celles de Davies, montrent qu'il y aurait avantage à combiner l'administration des préparations thyroïdiennes avec un régime alimentaire bien réglé, pas trop rigoureux, harmonisé avec les autres préceptes de l'hygiène de l'arthritisme et de l'obésité. C'est aussi la manière de voir de MM. Proust et Mathieu.

Les doses de la *ration d'entretien* doivent être faibles ou espacées, 1 gram. par jour, ou 3 à 4 gram. une ou deux fois par semaine. On arrive ensuite à ne prescrire qu'une dose par semaine et à supprimer pendant un temps plus ou moins long la médication. L'augmentation de poids indiquerait le moment de recourir de nouveau au médicament.

La dose de la *période curative* doit être proportionnée à la susceptibilité du malade[1]. Il n'y a rien à gagner à vouloir précipiter la cure d'amaigrissement. Au contraire, quelques-uns des accidents imputés à l'intoxication par le médicament résultent de l'exagération du mouvement de dénutrition et de l'augmentation des déchets versés dans la circulation.

Diabète. — Le traitement thyroïdien fait paraître dans bon nombre de cas la glycosurie alimentaire, surtout chez les prédisposés. Il a pu même provoquer une glycosurie permanente, il semble donc contre-indiqué dans le diabète, quoiqu'il existe une étroite parenté entre ce trouble de la nutrition et l'obésité. Cependant, comme le diabète reconnaît des causes et affecte des modalités cliniques différentes, on comprend que certaines formes de cette maladie aient pu céder sous l'influence de la médication thyroïdienne. Par exemple certains diabètes gras, arthritiques ou bien encore la glycosurie liée à la maladie de Basedow, qu'on pourrait voir s'améliorer comme le complexus morbide lui-même (Byrom-Bramwell). Toutefois dans cette dernière affection, ainsi que le remarque avec raison M. Lépine, on peut redouter plutôt un effet défavorable. C'est ce qui a eu lieu chez un malade de Grawitz.

[1] Nous n'avons pas une expérience suffisante de l'iodothyrine, mais si on se sert de ce produit, les doses de 0gr,30 par jour, recommandées par Baumann dans le goître, pourraient d'abord être prescrites ; on porterait suivant effet à 0gr,50. Nous l'avons administrée à doses plus élevées (1gr,75) sans résultats ; mais nous n'avons pas un nombre de cas suffisant pour nous prononcer d'après notre expérience personnelle.

Divers auteurs (Blachstein [1], Branthomme [2], Lépine [3]) ont constaté une diminution réelle de la glycosurie et une amélioration générale ou même une disparition complète du sucre (Branthomme) chez des diabétiques gras. Toutefois, si Blachstein a obtenu plusieurs succès, et en particulier chez une malade dont le corps thyroïde était diminué de volume, il a vu parfois le sucre augmenter chez des diabétiques obèses, dont le corps thyroïde était tuméfié. Il semble naturel *a priori* de penser que l'état de la glande peut fournir, en effet, d'utiles indications pour distinguer les diabétiques et les obèses dysthyroïdiens, de ceux qui ne le sont pas, et par là poser jusqu'à un certain point l'opportunité de la cure. Mais si parfois Blachstein a trouvé la glande altérée, Noorden, qui l'a étudiée chez 150 diabétiques, ne l'a jamais trouvée lésée.

En l'état actuel, bien qu'il semble possible, on le voit, d'obtenir une amélioration du diabète arthritique par l'opothérapie thyroïdienne, l'action que le suc thyroïdien exerce sur la cellule hépatique et l'importance de l'appareil pancréatico-hépatique dans la glycoso-formation imposent quelques réserves au sujet de l'application de cette thérapie au traitement du syndrome qui nous occupe, quoique, au point de vue de la pathologie générale, diabète arthritique et obésité appartiennent à la même famille.

Le traitement thyroïdien a aussi été conseillé dans la *goutte* ; nous ne faisons que le signaler, n'ayant pas de documents sur les résultats.

§ II. Maladies des organes en corrélation avec la thyroïde.— 1° *Organes utéro-ovariens. Mamelle.* — Afin de justifier le droit à l'existence de ce nouveau chapitre de l'opothérapie en général et de l'opothérapie thyroïdienne en particulier, nous avons déjà cité aux chapitres *Opothérapie indirecte* et *Thyroïdothérapie indirecte* les résultats favorables obtenus par Jouin, Napier, Bell, Hertoghe, etc. Le lecteur voudra bien s'y reporter. On pourrait encore trouver d'autres faits favorables, épars dans les auteurs, comme ceux de *Beatson*[4] (deux améliorations sur trois cas de cancers inopérables du sein par l'administration de préparations thyroïdiennes ; ceux de *Stawell*[5] confirmant les recherches de Hertoghe sur l'influence de la sécrétion lactée.

Ces résultats sont encourageants ; ils ont eu jusqu'ici, semble-t-il,

[1] Congrès de Wiesbaden, 1896. *Semaine médicale*, 1896.

[2] *Revue de Médecine*, décembre 1897, pag. 996.

[3] *Loc. cit.*

[4] *The Lancet*, 1896, pag. 1499. *R. S. M.*, vol. 48, pag. 499.

[5] *Intern. med. Journ.*, 1897 et *Les nouveaux remèdes*, pag. 622, 1897.

dans le domaine gynécologique, le grand avantage de rendre inutile, de retarder ou de permettre de pratiquer, dans de meilleures conditions, l'intervention chirurgicale (fibromes, fibro-myomes, cancer de l'utérus, cancer du sein). L'opothérapie est entrée trop récemment dans cette voie pour qu'on puisse porter un jugement suffisamment documenté. Dans l'histoire de la thyroïdothérapie, nous avons vu que le plus souvent les résultats de la première heure s'atténuent et finissent par disparaître. Il faut donc attendre l'effet du temps pour apprécier l'ensemble des effets immédiats et des résultats éloignés. Dès maintenant, il est permis de dire que les effets obtenus sont favorables et que l'étude de la cure thyroïdienne, de ses indications et de ses conséquences s'impose à l'attention des gynécologues comme elle s'est déjà imposée à l'attention du médecin et du chirurgien. D'ailleurs, on peut rappeler que, pour certaines néoplasies de l'utérus et du sein, l'administration du traitement iodé (iode, iodures, iodoforme), avait depuis longtemps été conseillée avec des résultats, il est vrai, variables. A l'heure actuelle, où les chirurgiens commencent à mieux connaître les résultats éloignés des graves opérations rendues faciles par l'asepsie et s'orientent davantage vers la chirurgie conservatrice, il est indiqué de préciser l'action des préparations thyroïdiennes en gynécologie, et de rechercher s'il s'agit là d'une action spécifique, ou si peut-être, ce qui semble probable, elles ne fournissent dans le traitement des troubles de circulation et des néoplasmes utéro-ovariens et mammaires, qu'un moyen d'administrer l'iode sous une forme organique déjà animalisée et, partant, plus active que les préparations métalloïdiques jusqu'ici employées. Nous avons déjà exprimé cette hypothèse au sujet du goître.

Dans ces cas, d'ailleurs, il ne faudra pas oublier que la médication, entre les mains de malades éloignées de toute direction et désireuses de guérir au plus vite, peut constituer un danger que nous avons déjà plusieurs fois signalé.

2° *Cerveau. — Système nerveux. — Cœur.* — L'opération de thyro-éréthisme de Poncet, modifiant heureusement la perversion mentale et la kleptomanie d'une goîtreuse de 14 ans, légèrement myxœdémateuse, les succès rares, il est vrai, obtenus par l'opothérapie thyroïdienne dans quelques formes de l'aliénation mentale, spécialement dans la manie puerpérale [1], c'est-à-dire dans une période où la glande est soumise à des modifications profondes ; les beaux résultats fournis à Mairet, Devay, par la même médication, dans des cas où l'aliénation

[1] R. Bruce ; 4 cas, 4 guérisons,

était liée au Basedowisme, établissent que plus d'une fois perturbation psychique et perturbation thyroïdienne sont étroitement liées et que la première cesse quand la seconde est corrigée par la thérapeutique spéciale.

Les nombreux insuccès des autres observateurs, l'échec de la tentative de Bories pour améliorer les aliénés dégénérés avec ou sans goître; au contraire, les succès relatifs de Gaide et Régis montrent que sur ce point il faut encore continuer les études pour arriver à discerner à l'avance les cas dans lesquels la thyroïdothérapie aura chance de réussir et ceux dans lesquels elle doit échouer.

Certains troubles fonctionnels du cœur sont aussi très probablement sous l'influence du dysthyroïdisme. Les travaux de Cyon ont établi expérimentalement la corrélation du cœur et de la thyroïde. Ces rapports, déjà cliniquement pressentis par Brissaud, Béclère [1] et d'autres médecins, n'ont pas encore donné de résultats pratiques permettant de les utiliser au lit du malade ; car dans les troubles cardiaques tout particulièrement, une fausse manœuvre pourrait devenir grave.

Thyroïdothérapie associée.

L'existence d'une corrélation physiologique et fonctionnelle entre divers organes a conduit à préconiser l'association de produits opothérapiques d'origine différente dans le traitement de certaines affections dont la pathogénie fait supposer l'insuffisance de diverses sécrétions internes.

Dans l'*acromégalie*, Brown-Séquard avait déjà conseillé l'association des extraits d'organes. Dans cette dystrophie, l'altération porte habituellement sur plusieurs organes hématopoïétiques, on comprend donc que, si la thyroïde est altérée, l'administration de préparations thyroïdiennes seules ou associées puisse atténuer les effets de l'intoxication dysthyroïdique. C'est ainsi que nous avons obtenu, à trois reprises différentes, une amélioration tout à fait remarquable mais temporaire chez un acromégalique dont la thyroïde était lésée, tandis que notre médication restait sans effet chez un autre malade [2] dont

[1] Comm. orale. Cité par Faure. *Gaz. des Hôpitaux*, 1896, note pag. 779.

[2] Mossé; Soc. de Biol., 1895. Les cas d'acromégalie dans lesquel les préparations thyroïdiennes sont restées inefficaces ne sont pas rares (Schlesinger, Ransom, Schultze, Baylac et Fabre, etc.), mais les faits positifs ont une autre valeur que les faits négatifs et ils commencent à être assez nombreux pour que l'on y prête attention.

l'acromégalie était moins avancée et qui ne paraissait atteint d'aucune altération thyroïdienne cliniquement appréciable.

C'est ainsi encore que doit s'expliquer l'amélioration obtenue par Putnam dans deux cas où l'acromégalie coexistait avec le myxœdème[1]; dans ceux de Parsons[2], Bruns (de Hanovre[3]), Comini[4], où d'excellents effets furent obtenus par l'administration de la glande thyroïde; dans celui de Sternberg, où l'amélioration fut moins accentuée[5]. Marinesco a déterminé du mieux être chez deux de ces malades sur trois par le corps pituitaire; Rolleston a obtenu, par l'association de la glande pituitaire et de la thyroïde[6], une atténuation des phénomènes les plus gênants dans les deux cas où il a employé la glande thyroïde et la glande pituitaire. Il eût été intéressant dans ces derniers cas, en supprimant tantôt l'un, tantôt l'autre extrait, de savoir si le bénéfice résultait de l'association ou devait être attribué à un seul des médicaments.

Pour d'autres affections, on a aussi associé la thyroïdine à divers extraits, par exemple à la *moelle osseuse*, etc.; les passer en revue nous entraînerait trop loin. Il nous suffira d'avoir indiqué le principe qui a guidé la conduite thérapeutique dans ces circonstances.

C. — Opothérapie empirique.

Nous réunirons dans ce chapitre les résultats obtenus dans les diverses affections ou troubles morbides contre lesquels la médication thyroïdienne a été instituée, en raison de leur ressemblance avec les accidents du myxœdème spontané ou opératoire. Dans ces cas, avons-nous dit, si l'opothérapie peut être *autorisée*, elle n'est pas nettement *indiquée* (V. pag. 105).

§ I. Accidents nerveux. — 1° *Tétanie*[7]. — Il ne s'agit pas, bien entendu, ici de la tétanie provoquée par l'athyroïdisme opératoire ou

[1] *The amer. Journ.*, 1893. *R. S. M.*, 1894, vol. 43, pag. 635.

[2] *Semaine médicale*, 1894, pag. 30.

[3] *Semaine médicale*, 1896, Annexes, pag. 2.

[4] *Arch. per le Sc. med.*, XX, 4 et *Semaine médicale*, 1896, pag. 500.

[5] Réunion des naturalistes allemands, 1894. *R. S. M.*, 15 oct. 1895, pag. 558.

[6] *The Lancet*, décembre 1897, pag. 1443. *Presse médicale*, 1898, pag. 101.

[7] Comby; *Relations entre le rachitisme et les convulsions infantiles*. — *Congrès méd. intern. de Rome*, III, pag. 34, 1894. — R. Pfeiffer; *Etiologie de la tétanie. Centralbl. f. Allgemeine Path.*, 1896, pag. 225. *Presse médicale*, 1896, pag. 253. — Oddo; *Revue de Médecine*, 1896. — Congrès des médecins naturalistes allemands, Francfort, 1896. *R. S. M.*, 1897, Vol. 49, 593-95. — Escherich; *Berl. klin. Woch.*, 1897, n° 140. — *De la tétanie. Méd. moderne*, 1898, pag. 11.

spontanée — celle-ci relève de l'opothérapie directe — mais de la *tétanie idiopathique*. Est-elle une entité ou un syndrome? Les deux opinions sont défendues. Dans la grande majorité des cas, le rôle de l'auto-intoxication d'origine gastro-intestinale (G. Sée, Kussmaul, Bouchard, Bouveret, Ewald, Alba, Gherardt, Comby, Oddo), ou thyroïdienne (Schultze, Pfeiffer), n'est plus discutée. Aussi il est possible que, sous peu de temps, le traitement de certaines formes de tétanie idiopathique doive être classé dans le chapitre de l'opothérapie directe.

Dans un cas de tétanie idiopathique, chez un sujet dont on ne trouvait pas le corps thyroïde à la palpation, Gottstein [1] tenta deux fois la greffe avec un résultat tout à fait transitoire. L'ingestion d'extrait thyroïdien amena une amélioration très notable, mais non une guérison complète. Young [2], chez un enfant de 8 ans atteint de tétanie spontanée très intense durant plusieurs mois, aggravée par le froid, et traitée sans succès par les calmants, donna une, puis deux, puis trois tablettes de Burroughs pendant trois jours. Disparition complète des crises et amélioration de la santé générale. Dans deux cas de Breisach [3], l'amélioration disparut dès qu'on eut cessé les pastilles de thyroïdine. Lévy-Dorn [4] a vu une tétanie qui durait depuis 3 ans rapidement et complètement améliorée par les pastilles de thyroïdine. Dès la troisième, les accès devinrent plus rares, après la sixième, ils cessèrent pendant douze jours, alors que depuis quatre mois ils étaient presque quotidiens. G. Murray [5] a obtenu aussi une sensible amélioration chez un enfant de treize mois par la médication thyroïdienne.

Hutinel [6] a eu recours au traitement thyroïdien pour un enfant atteint de spasme de la glotte; la médication a été suivie d'une amélioration passagère, mais la maladie a fini par avoir une issue fatale. Maestro [7] aurait observé que les accès, sous l'influence de l'ingestion thyroïdienne, deviennent moins intenses, plus rares; la durée totale de la maladie serait notablement abrégée, de même que la période de latence, durant laquelle les symptômes sont prêts à éclater à la

[1] *Versuche zur heilung der Tetanie* (*Deutsch Zeitschr. f. Nerv.* VI. 177. R. S. M., 1896, vol. XLVII, pag. 105).

[2] Cité par Byrom Bramwell. *British med. journal*, 1895. R. S. M., 15 octobre 1896, pag. 507.

[3] Cité par Ewald, Congrès de Wiesbaden.

[4] *Berliner Kl. Woch.*, 1896, pag. 89. R. S. M., vol. XLVIII, pag. 498.

[5] Soc. méd. des Comtés de Durham et Northumberland, décembre 1896. *Presse méd.*, 1897, tom. I. Annexes, pag. 15.

[6] Communication écrite.

[7] *Riforma medica*, 19 mai 1896, et R. S. M., vol. LXVIII, pag. 498, 1866.

moindre occasion. Les faits de Maestro, très intéressants s'ils sont confirmés, nous engagent cependant à faire de formelles réserves sur la quantité de glande fraîche administrée, 2 à 14 gram. par jour. Les accidents de thyroïdie se montrent très facilement chez l'enfant[1] et nous serions porté à prévoir tout particulièrement ici l'apparition des troubles névropathiques sous la dépendance de cette intoxication, en raison même de l'état de faiblesse excitable du système nerveux dans cette affection convulsivante. C'est ainsi que Schultze, ayant amélioré par la thyroïdine à haute dose, la tétanie d'une goîtreuse de 16 ans, vit succéder des *accès épileptiformes* aux premiers accidents ; le poids avait diminué de près de 3 kilogr.

A côté des cas où le corps thyroïde s'est montré doué d'efficacité thérapeutique, il en est d'autres où, d'une façon constante, il est resté absolument dépourvu d'action. Knopfelmacher[2], ayant fait ingérer de la glande fraîche à 4 enfants rachitiques atteints de tétanos, n'obtint aucun résultat. Même insuccès de Kalischer[3] qui a donné la médication à 7 enfants entachés de rachitisme et n'a constaté l'amélioration ni des accidents convulsifs, ni de l'état général. On le voit, les faits contradictoires sont nombreux.

La nature de la tétanie, ses relations avec le rachitisme, le craniotabes et le spasme de la glotte ont été discutées au Congrès des médecins et naturalistes allemands de Francfort (1896). L'influence pathogénique du rachitisme, généralement acceptée jusque-là, paraît avoir perdu beaucoup de terrain au profit de la théorie de l'auto-intoxication, admise déjà depuis un certain temps en France et défendue par Comby au Congrès de Rome (1894). On sait que le système nerveux de l'enfant excité d'une façon morbide réagit surtout par des accidents convulsifs. Est-ce une incitation partie de l'intestin qui trouble la fonction thyroïdienne ? Chez l'adulte une incitation intestinale ou utéro-ovarienne peut retentir sur cette sécrétion glandulaire, soit directement par altération humorale, soit par voie réflexe, et provoquer le basedowisme ? Quelle part faut-il faire à l'intoxication d'origine thyroïdienne dans la genèse des accidents? Ce sont là des questions à élucider. Quoi qu'il en soit, on voit que l'opothérapie a déjà rendu et paraît destinée à rendre des services dans cette affection.

Il semble en être de même dans la sclérodermie, que nous rangeons parmi les troubles trophiques justiciables de l'opothérapie empirique, et qui, peut-être avant longtemps, ne devra plus rester à cette place.

[1] Même s'il y a une erreur d'impression dans le texte et qu'on doive lire 2 à 4 gram. Ces doses nous paraîtraient encore bien fortes pour l'enfant.

[2] *Wiener klin.*, 1895. *R. S. M.*, vol. 47, pag. 201,

[3] *Jahr. für Kinderh.*, XLII, pag. 386. *R. S. M.*, XLI, 1897, pag. 181,

2° Sclérodermie. — La sclérodermie complique parfois les états morbides qui résultent de diverses altérations de la glande thyroïde, telles que le goître exophtalmique, le goître simple ou l'atrophie du corps thyroïde. Cette constatation a porté M. Jeanselme [1], à classer cette affection parmi les dystrophies d'origine thyroïdienne.

Il reconnaissait cependant que cette opinion avait besoin d'être confirmée par les faits. M. Raymond [2], dans une récente leçon à la Salpêtrière, a accepté cette manière de voir. Plusieurs cas de sclérodermie observés chez des sujets atteints ou non de goître, ont été traités par l'alimentation thyroïdienne ; les résultats ont été satisfaisants (Stieglitz [3], Friedheim, Lachs, Arcangelli, Morselli [4]).

3° Autres affections nerveuses. — On a encore cherché à utiliser l'action thérapeutique du suc thyroïdien dans des affections nerveuses diverses : l'*épilepsie*, la *catalepsie* [5], l'*hémiatrophie* faciale.

Nous ne citerons ces tentatives que pour mémoire. Toutefois rappelons que dans l'*épilepsie* non seulement la médication reste sans effet favorable (Clark [6]), mais encore que l'on peut voir des accès épileptiformes provoqués (Schultze) ou augmentés pendant la durée du traitement et la période qui suit la fin de la médication organique (Bourneville [7]). Il semble donc que, pour la cure de l'épilepsie essentielle, le corps thyroïde doit être déconseillé. Chez une idiote goîtreuse que nous avons soumise à la thyroïdothérapie, le médicament ne paraît avoir exercé aucune action sur les crises épileptiques ; peut-être les aurait-il un peu éloignées, mais nous n'avons pas observé la malade assez longtemps pour pouvoir affirmer (quatre mois), et même si cette atténuation était bien réelle, il faudrait tenir compte qu'ici nous avions affaire à un sujet *goîtreux*.

Dans l'*atrophie musculaire d'origine myopathique*, la thyroïdothérapie a donné deux succès qui méritent d'être signalés. Dans la pensée que peut-être le mouvement de dénutrition pourrait provoquer une réaction nutritive, M. Lépine a essayé de traiter cette

[1] Congrès pour l'avancement des Sciences, 1894. *Mercredi médical*, 1895.

[2] Leçon clinique de la Salpêtrière. *Semaine médicale*, 23 février 1898, pag. 78.

[3] Stieglitz ; *The New-York med. Journ.*, 1895. *Archives de Neurologie*, 1896, vol. I, pag. 62.

[4] Cités par Raymond.

[5] G. Roogers ; *American Journal of In sanity* (juillet 1896). *Arch. de Neurol.* 1897, tom. IV. pag. 179.

[6] *The administration of thyroïd. in epilepsy.* Medic. Record, 24 octobre 1896, *R. S. M.*, V, 1849, pag. 642.

[7] *Bull. Soc. de Biol.*, 13 janvier 1896.

affection, jusque-là incurable, par l'opothérapie thyroïdienne. Il a constaté une amélioration dans les muscles les plus récemment atrophiés, c'est-à-dire dans les muscles dont l'altération ne remontait pas à plusieurs mois. L'effet a été nul dans les muscles atteints depuis longtemps. «Ce résultat, tout incomplet qu'il soit, disait notre maître et ami M. le professeur Lépine, n'en est pas moins fort important, car on sait que jusqu'à ce jour la thérapeutique ne possède guère de moyens d'enrayer une myopathie. Il y a donc lieu d'essayer la médication thyroïdienne chez les jennes sujets dès l'apparition de la maladie [1]. »

Un second succès a été enregistré par M. Egger [2]. Est-ce une coïncidence heureuse? L'accélération du mouvement de nutrition éveillée par le médicament peut-elle réellement provoquer la rénovation du tissu musculaire? Gauthier, Hanau, ont déjà pensé qu'elle provoquait la formation du tissu osseux. Il serait intéressant de vérifier cette hypothèse et d'étendre la médication aux autres variétés d'atrophie musculaire.

§ II. Affections cutanées. — Les modifications profondes des téguments et du système pileux chez les myxœdémateux soumis à l'opothérapie thyroïdiene ont donné l'idée d'essayer ce traitement dans les maladies de la peau et la chute des cheveux. Dans l'*alopécie*, elle a complètement échoué. Mais la cure thyroïdienne a fait cesser un trouble trophique des ongles chez une jeune fille (Stieglitz [3]). Dans la plupart des maladies cutanées : *Eczéma*, *urticaire chronique*, *adénome sébace*, *vitiligo*, *icthyose*, *prurigo sénile* ; dans le *lupus*, dans la *lèpre*, dans les *manifestations locales de la syphilis* (Menzies [4]), les *chéloïdes*, les *cicatrices vicieuses*, etc., les résultats ont été nuls ou peu appréciables, ils ont cessé à peine la médication a été suspendue. Il faudrait peut-être en excepter l'*ichtyose*, qui aurait été modifiée parfois d'une façon plus ou moins durable (Byrom-Bromwell, Jewrikowsky).

Dans le psoriasis, le traitement thyroïdien fut essayé et recommandé par Byron-Bromwell, qui plusieurs fois avait obtenu des résultats remarquables, en particulier dans un cas rebelle, et avait

[1] *Sem. méd*, 1896, pag. 333 et 1897 pag. 469.

[2] Egger *Arch. f. Psychiatrie*, cité par Lépine.

[3] *Archives de Neurologie*, travaux cités.

[4] V. Castagnol ; *Etude historique et bibliographique de la médication thyroïdienne*. Thèse de Paris, 1896. — Lowitz ; Thèse de Bordeaux, 1894. — Duquesnoy ; Thèse de Lille, 1897.

cru remarquer au cours de cette dermatose une tolérance plus grande de l'organisme pour les préparations thyroïdiennes.

Le peu d'efficacité des moyens dont la thérapeutique ordinaire dispose contre le psoriasis fit aussitôt mettre à l'épreuve la méthode très simple de l'ingestion thyroïdienne en Angleterre et sur le continent. Si un certain nombre d'observations furent favorables à l'opinion de Byrom Bramwell, la plupart des travaux publiés furent d'accord pour établir : 1° que l'opothérapie thyroïdienne ne possède pas l'efficacité annoncée ; 2° qu'elle peut donner lieu à des accidents [1].

Les résultats, toujours aléatoires, sont souvent négatifs. S'ils sont favorables, ils diminuent et disparaissent dès qu'on interrompt la médication. Il n'est pas rare de voir se produire des poussées nouvelles pendant que le malade est soumis à l'action des préparations organo-thérapiques. On a pu même voir le psoriasis survenir au milieu d'un traitement thyroïdien institué pour une tout autre affection. Ce fait s'est produit chez un malade d'Ewald qui avait avalé 215 tablettes de thyroïdine pour lutter contre l'obésité.

Dans plusieurs cas cependant, l'injection thyroïdienne seule — mais surtout associée à un traitement externe — a pu atténuer l'éruption et favoriser pour un temps la disparition d'un psoriasis rebelle. Nous en avons vu un exemple chez une jeune fille qui nous avait été adressée par M. le Dr Dresch (de Foix). La dermatose, qui avait résisté à tous les médicaments employés depuis 5 ans, fut très sensiblement améliorée par l'ingestion thyroïdienne et les bains de sublimé. Les photographies, prises à quelques jours de distance et que nous soumettons au Congrès, permettent de se rendre compte de l'effet du traitement. Malheureusement, ce résultat favorable ne tardait pas à s'atténuer de façon manifeste quand on cessait la médication. Chez la plupart des malades de Thibierge, les médications externes associées à l'opothérapie «ont terminé très rapidement la cure, bien plus rapidement certes qu'elles ne l'auraient fait si les lésions n'avaient été préalablement modifiées par le traitement thyroïdien ».

Ces améliorations temporaires suffisent-elles à établir la supériorité thérapeutique du corps thyroïde sur les autres modes de traitement ainsi que Byrom Branswell était disposé à le penser ? Dans une affection de longue durée sujette à des récidives, comme le pso-

[1] Phineas Abraham ; *Semaine médicale*, 1894, pag. 29. — Edowes et Anderson cités par Lebon ; *Gaz. des Hôpitaux*, 1894. — Thibierge ; Congrès de Bordeaux. *Annales de dermatologie*, août, septembre, 1895. — Mossé ; Congrès de Carthage, 1896. C. R. pag 640. — Dind ; Société Vaudoise de médecine, janvier 1896. *Revue méd. Suisse romande*, 1896, pag. 95.

riasis, l'énergie de l'action du corps thyroïde constitue, à notre avis, un inconvénient sérieux, susceptible de restreindre ses applications. Nous l'avons dit dans un travail antérieur. Thibierge, en raison de ces inconvénients, serait presque tenté de bannir la médication thyroïdienne de la thérapeutique du psoriasis, il l'accepte cependant pour ceux qui n'ont retiré aucun bénéfice des médications ordinaires, quitte à leur faire enregistrer un insuccès de plus.

La bonne santé générale des sujets, l'absence d'infiltrats pathologiques comme dans le myxœdème ou d'abondants déchets de la dénutrition comme dans l'obésité, rendent les chances d'intoxication moins nombreuses qu'elles ne sont dans le traitement de ces dystrophies, mais l'emploi du médicament doit toujours être surveillé [1].

Pour terminer cette longue revue, signalons encore dans l'opothérapie *empirique* la tentative de traitement de l'*hypertrophie prostatique*, tentative qui ne s'est pas montrée efficace (Bazy [2]); un essai de traitement de l'*hémophilie* qui a été suivi de succès (Dejage [3]); les essais de traitement de cirrhose atrophique et de l'artério-sclérose [4].

Notons encore ici les recherches sur les effets comparés de la *thyroïdine*, de l'ovarine, et du repos dans l'*ostéomalacie*, étudiés par Senator [5]. On sait que l'ostéomalacie paraît dans nombre de cas avoir été favorablement influencée par la castration féminine et que les résultats de cette opération ont donné lieu à l'hypothèse que le trouble du système osseux est sous la dépendance d'une perturbation de la sécrétion interne ovarienne. Senator, d'après la comparaison des résultats des trois traitements successivement employés pour sa malade, conclut que l'amélioration qui s'est produite était due au traitement hygiénique, au repos et non aux médicaments opothérapiques.

[1] Un des malades de Thibierge est mort subitement. Il avait bu, il est vrai, un demi-litre de rhum. Si, comme le croit Thibierge, il s'est agi là d'un accident aigu de l'alcoolisme, on peut se demander si le traitement thyroïdien n'a pu le favoriser.

[2] *Presse médicale*, 1896.

[3] *Méd. moderne*, 1897, pag. 764.

[4] L'action de l'iodure et de la médication iodée dans l'artério-sclérose autorisait l'essai de la thérapie thyroïdienne et même l'indiquait dans cette affection, mais d'autre part, les contre-indications étaient très nombreuses, en raison des altérations organiques, du cœur, du rein, etc., qui accompagnent le processus scléreux généralisé.

[5] *Presse médicale*, tom. I, 1897. Annexes, pag. 70.

VIII.

Accidents de la médication thyroïdienne.

En tête du chapitre consacré à l'étude des effets du suc thyroïdien sur l'homme sain ou malade, nous avons placé le tableau des accidents légers, sérieux ou graves, désignés sous le nom de *thyroïdisme*. Nous avons voulu, dès le début, signaler les inconvénients et les dangers de la méthode à côté de ses grands avantages. Nous avons appris, chemin faisant, que l'on a souvent confondu, sous ce nom, les effets *toxiques directs* du médicament, ses *effets indirects* et des *accidents de botulisme* résultant de l'altération des produits organiques employés. Nous avons vu que, si la réaction personnelle varie beaucoup suivant les individus, l'inégalité d'action et l'instabilité des agents opothérapiques constituent aussi une condition défavorable de la thérapie thyroïdienne. D'où la nécessité d'agir chez tous les malades avec une grande prudence et de chercher pour chacun d'eux la *dose utile*. Précaution d'autant plus nécessaire que le poison thyroïdien a des effets cumulatifs et que si, en général, il suffit d'interrompre la médication pour faire disparaître les accidents, les troubles cependant peuvent persister, particulièrement les troubles fonctionnels du cœur qui ont pu aboutir à une syncope mortelle deux jours après la suppression du médicament. Nous avons insisté sur l'*instabilité du pouls* et sur les indications pratiques qu'il convient d'en tirer sans retard.

Si nous ne revenons pas ici sur les accidents déjà exposés, ne pouvons-nous arriver à quelques notions sur les conditions qui favorisent leur production ? sur les moyens de les prévenir et de les combattre ? Les nombreuses inconnues que comporte la thérapeutique des tissus empêchent de donner à cette question une réponse entièrement satisfaisante, il est cependant possible d'indiquer quelques points de repère utiles dans la pratique.

Les conditions génétiques des accidents peuvent tenir à la *maladie*, au *malade*, à l'*agent thérapeutique*.

1° *Conditions tenant à la maladie.* — Une grande circonspection thérapeutique s'impose d'abord dans tous les cas d'athyroïdie myxœdémateuse. Chez les athyroïdiens, en effet, on peut supposer *a priori* l'existence de lésions du foie et du rein analogues à celles qui se déve-

loppent progressivement chez les animaux athyroïdés (Laulanié, Rosenblatt, Capobianco[1], Ver Eecke[2], etc.).

A cette raison de prudence fondée sur l'altération probable des cellules rénales et hépatiques, vient s'en joindre une seconde. Le traitement va faciliter la résorption des sucs toxiques qui infiltrent les tissus ; un sang de toxicité augmentée affluera avec une rapidité plus grande vers le rein, mal préparé à ce brusque surcroît de travail et d'irritation. En cas d'insuffisance fonctionnelle préétablie de l'émonctoire, toutes les conditions se trouveront réunies pour la production d'accidents toxémiques. Ceux-ci éclatent souvent, en effet, peu après le début du traitement et amènent le médecin à s'arrêter au plus vite.

De ces notions pathogéniques, ressort ainsi, en premier lieu, l'indication de procéder lentement à la «démyxœdémisation»; c'est-à-dire de donner de faibles doses de thyroïde, d'éviter son action accumulative. D'ailleurs, à mesure qu'il y a moins de substance myxœdémateuse dans l'économie, le danger devient moins grand et la tolérance pour la médication s'accentue. Ce fait, qui a paru d'abord surprenant (Marie [3]), s'explique par cette raison qu'après la « démyxœdémisation » on doit redouter le danger de la toxine introduite à titre médicamenteux. Au début du traitement, il y avait de plus à prévoir l'imminence du danger résultant de la toxicité des substances délétères passées des tissus infiltrés dans le sang et mobilisées, pour ainsi dire, dans la circulation générale.

Théoriquement, la limite d'intolérance doit être moins vite atteinte dans l'*obésité* que dans le myxœdème, moins vite encore dans le *psoriasis*, réserves faites de la susceptibilité individuelle. En effet, dans la cure thyroïdienne de *l'obésité*, l'exagération du métabolisme normal, amenant rapidement dans la circulation d'abondants matériaux de dénutrition, place l'organisme en état d'auto-intoxication imminente et limite la zone maniable du médicament.

A côté du *myxœdème*, par des raisons analogues aux précédentes, nous citerons encore parmi les affections pour lesquelles la médication thyroïdienne doit être tentée avec la plus grande précaution les *goitres avec Basedowisme*. Nous nous sommes d'ailleurs expliqué plus haut sur la différence à établir entre ces goîtres, qu'il s'agisse d'une vraie maladie de Basedow ou d'un pseudo-goitre exophtalmique.

Dans les diverses affections et dystrophies traitées par la thyroïdothérapie, c'est donc, toutes choses égales d'ailleurs : 1° de l'*intégrité*

[1] C. R. *Congrès de Rome* 1894. — Tome II, 2e partie p. 12.

[2] Ver Eecke ; *Lésion du foie et des reins chez les animaux éthyroïdés. Bull. Acad. de Bruxelles*, 1897, pag. 698. Rapport de M. Casse (*Ibid.*, pag. 666).

[3] *Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 18 mai 1894, pag. 336.

du rein, du *foie*, du *cœur*; 2° de la *proportion plus ou moins grande d'auto-toxines mises en mouvement dans les vaisseaux* par l'effet du suc thyroïdien, que dépend l'imminence du danger, c'est-à-dire le degré de tolérance pour le médicament.

Sur le premier point, l'examen attentif de l'état des viscères et l'analyse des urines fournissent des renseignements qu'il faut toujours rechercher.

Les symptômes qui traduisent l'intoxication par excès, défaut ou perversion de la sécrétion thyroïdienne, quoique imparfaitement connus, laissent entrevoir le second terme du problème et guident la conduite thérapeutique du médecin.

2° *Conditions tenant au malade.*— Quelle que soit la maladie contre laquelle on institue la cure thyroïdienne, les *propathies rénales hépatiques* interviennent, comme facteurs importants, des accidents du thyroïdisme. Nous les avons déjà signalées au chapitre des *contre-indications*. Mentionnons de plus le tempérament névropathique des malades qui, suivant les prédispositions individuelles, peuvent faire naître des accidents d'excitation psychique, quelquefois un délire de persécutions, des accidents hystériques, ou même faire éclore l'hystérie chez les prédisposés. Les symptômes de la maladie de Basedow, comme l'a montré Béclère, peuvent être l'expression d'une hystérie toxique provoquée par les principes actifs du corps thyroïde qui, au point de vue nosologique, doit être rapprochée des diverses hystéries toxiques (plomb, alcool, etc.).

C'est ainsi encore que des accidents nerveux, disparus depuis un certain temps, peuvent être rappelés par la médication thyroïdienne. Nous avons pu en constater récemment un exemple chez une jeune fille de 22 ans, de tempérament nerveux. Notre malade avait présenté, dit-elle, antérieurement « des accès de *somnambulisme* ». Elle se levait la nuit, n'avait pas conscience de ce qu'elle avait fait quand on la réveillait.

Soumise à une *cure thyroïdienne* d'une certaine durée, avec des intervalles de repos plus ou moins prolongés, elle a constaté le retour de « ces mêmes accès de somnambulisme ? » pendant les périodes où elle prenait le corps thyroïde et n'a présenté rien d'analogue pendant les périodes de repos thérapeutique. Ce fait viendrait donc à l'appui de la thèse soutenue par notre ami Béclère ; le thyroïdisme peut agir comme agent provocateur de l'hystérie, ou comme provocateur des manifestations qui révèlent l'existence latente de cette névrose:

La thyroïdothérapie provoque chez les prédisposés (arthritiques, obèses) facilement la glycosurie intermittente, qui a pu dans un cas

devenir permanente; plus rarement l'albuminurie. Il sera donc utile de faire régulièrement l'analyse des urines au cours du traitement et même de faire l'épreuve de la glycosurie alimentaire dans les cures un peu prolongées, afin de savoir comment la vitalité de la cellule hépatique est modifiée et d'en tirer les indications immédiates au point de vue, soit de l'interruption du traitement thyroïdien, soit de l'utilité d'une modification du régime alimentaire.

3° *Conditions tenant à l'agent thérapeutique.* — Le danger peut se trouver facilité par l'inégalité d'action du médicament mis à la disposition du praticien, inégalité dont on peut prévoir le degré. (Faits de Becker, Arnozan, Lanz, Régis, etc.)[1].

Nous avons dit les raisons qui font, à l'heure actuelle, préférer l'usage de la glande fraîche, en attendant que la valeur thérapeutique des préparations peptonisées ou de l'iodothyrine soit définitivement établie.

Dans les cas où l'on peut craindre le thyroïdisme, il faut commencer par des doses de glandes plus faibles, en raison même de l'inégalité du produit.

Prophylaxie. — De ce qui précède, résultent les conseils prophylactiques suivants : 1° Dans l'*athyroïdie*, dans les *goîtres avec basedowisme*, agir avec une très grande prudence dans l'administration du médicament et tâter la susceptibilité par de très faibles doses.

[1] 93 pastilles ne font rien à un enfant de 2 ans (Becker). Une demi-pastille, un quart de pastille, détermine du thyroïdisme chez un enfant du même âge (Régis). Les glandes présentent aussi une grande inégalité d'action, mais cette inégalité varie dans des proportions moindres que pour les préparations sèches. La richesse en iode, d'après laquelle on tend à mesurer l'activité du médicament, a pu cependant varier de 1 à 30 dans nos recherches. Nous avons été, il est vrai, favorisé par les circonstances pour faire ressortir la différence que nous cherchions. Nous avons pu comparer un même poids de glandes appartenant, les unes à des moutons de race Saint-Gironnaise rentrant de pâturer dans les pays où le goître est endémique ; les autres à de vigoureux moutons de la race Lauraguaise, amenée en plus grand nombre à l'abattoir de Toulouse aux approches de la Noël. Dans la pratique courante, les conditions que nous avons opposées ne se trouvent pas d'ordinaire réalisées, et la différence entre les glandes fraîches n'est pas aussi considérable. Dans les grandes villes, à Paris surtout, les animaux sacrifiés proviennent des pays les plus divers, les différences peuvent s'accentuer plus qu'ailleurs, que dans les petites villes en particulier. A l'appui de ce que nous apprenait l'analyse chimique, nous pouvons ajouter que, au moment de la Noël, c'est-à-dire au moment où les corps thyroïdes très actifs ont pu être donnés à nos malades, nous avons constaté chez eux de légers accidents de thyroïdisme.

Faire l'analyse des urines, surveiller la *diurèse* et la démyxœdémisation.

Surveiller étroitement les malades atteints d'une propathie rénale, hépatique, cardiaque, et ne donner que de faibles doses de médicament.

Interrompre le médicament dès les premiers signes d'intolérance.

Mettre le malade au repos s'il y a des accidents. Pendant le traitement, recommander d'éviter les marches prolongées, efforts, etc.

Chez les myxœdémateux, en même temps que le médicament spécifique, donner les diurétiques, *lait*, *tisanes*, pour diluer, entraîner les autres toxines qui sont dans le sang et les rendre moins excitantes pour le rein. Rosenblatt a montré qu'en favorisant la diurèse, il prolongeait la vie des animaux thyroïdectomisés. Vassale avait déjà vu, chez les animaux éthyroïdés, les bons effets de l'urée, qui agit comme un diurétique.

Chez les malades dont le foie paraîtrait atteint, diminuer la dose du traitement, si la glycosurie alimentaire se montre et administrer les médicaments cholagogues ou susceptibles de favoriser le fonctionnement de la cellule hépatique (sulfate de soude, calomel).

Quant au *traitement des accidents*, s'ils éclatent, ils seront combattus par les moyens symptomatiques appropriés. D'après Hertoghe, les préparations opiacées et la morphine auraient une très grande efficacité contre l'hyperthyroïdisation. La morphine serait pour lui l'antidote de la thyroïde. M. Mabilhe[1] a préconisé l'arsenic, déconseillé, au contraire, par d'autres comme n'ayant amené aucun bon effet et qui, théoriquement, nous paraît devoir être repoussé. Il semble donc qu'il n'y aurait, à l'heure actuelle, qu'à instituer le traitement symptomatique des accidents, car nous ne connaissons pas d'agents antagonistes du poison thyroïdien[2]. Peut-être, dans l'avenir, tirera-t-on du sérum des animaux éthyroïdés (Ballet et Enriquez), ou de la thyroprotéïde (Notkine), des effets pratiques utiles; pour le moment, les expériences de ces auteurs n'offrent encore qu'un intérêt scientifique.

Aujourd'hui d'ailleurs que la nature et le mécanisme de l'intoxication commencent à être mieux connus, les dangers de la médication thyroïdienne deviendront plus rares, si l'on se préoccupe d'éviter leurs conditions génétiques et de surveiller les premiers signes de leur éclosion.

[1] *Bulletin médical du Nord*, 1896.

[2] Quelques auteurs ont comparé le thyroïdisme aux accidents du cocaïnisme. C'est une hypothèse de supposer que les médicaments que l'on a conseillés pour prévenir les accidents de la cocaïne dans les anesthésies chirurgicales seraient, par la cocaïne, utiles dans le thyroïdisme. Nous la signalons à titre de renseignement.

IX.

Résumé. — Conclusions.

Comme toutes les médications actives, l'opothérapie en général et l'opothérapie thyroïdienne en particulier offrent des inconvénients sérieux à côté de leurs grands avantages. Des uns et des autres nous avions la tâche de dresser le bilan, la tâche aussi de chercher leur explication et de montrer ainsi le concours que ces méthodes peuvent apporter à l'art de guérir.

L'exposé qui précède, malgré ses lacunes et ses imperfections, suffit à prouver que l'opothérapie répond efficacement à diverses indications, qu'elle produit des résultats pratiques indéniables, au moins dans un groupe d'affections caractérisées par le syndrome *myxœdème*. Mais ce n'est pas tout.

Depuis les premières communications de Brown-Séquard, physiologistes et cliniciens n'ont cessé de travailler à l'édification de ce nouveau chapitre des sciences médicales. Si de nombreuses inconnues restent à élucider sur la physiologie des organes à sécrétion interne, si nous connaissons très imparfaitement les troubles résultant de leur suppression, de leurs altérations passagères ou définitives, si le succès ou l'échec des tentatives faites pour suppléer leur défaillance et rendre à l'économie les sucs qui lui font défaut, reste plus d'une fois énigmatique, il est manifeste, dès maintenant, que des progrès sont acquis en *Biologie* comme en *Thérapie*.

Un coup d'œil synthétique jeté sur le chemin parcouru depuis huit ans montre que l'histoire de l'opothérapie pourrait être divisée en trois périodes :

1° La première, que l'on pourrait appeler *période de début et d'installation* (1889-93), s'étend de la fameuse communication du professeur du Collège de France, à l'époque où le procédé d'ingestion alimentaire des produits organo-thérapeutiques remplace les injections hypodermiques. Les travaux de cette première période établissent : 1° En *Biologie*, la réalité des conceptions géniales de Brown-Séquard et Claude Bernard sur les sécrétions internes ; 2° en *Thérapie*, ils expliquent les belles expériences de Schiff, démontrent l'efficacité, dans certains cas, de la *substitution d'un organe* et de l'ingestion d'extraits organiques pour pallier les désordres morbides résultant de l'insuffisance fonctionnelle d'organes similaires. Ils apportent un

merveilleux moyen de remédier aux troubles morbides devant lesquels la médecine s'arrêtait impuissante (*myxœdème, crétinisme sporadique*). Les avantages de cette *opothérapie directe ou de substitution*, (Substitutions thérapie), constatés d'abord avec le *suc orchitique*, s'affirment bien davantage avec la *médication thyroïdienne*.

2° La *seconde période*, que l'on pourrait appeler *période d'extension*, va de la vulgarisation du procédé d'Howitz-Mackenzie au commencement de cette année (1893-98). L'ingestion alimentaire permet, dès le début, de donner une grande extension aux tentatives d'opothérapie de tous les organes. Cette facilité trop grande d'application de la méthode constitue, sinon un danger, du moins un inconvénient pour ses progrès. Les novateurs sont nombreux, les espérances téméraires, les tentatives peu mûries. Des échecs multipliés apportent un instant le doute dans les esprits ; quelques-uns sont prêts à déclarer que la méthode est impuissante à donner ce qu'elle semblait promettre.

Au laboratoire et à l'hôpital, on continue cependant, de façon plus lente mais plus sûre, les recherches précédemment entreprises. Des efforts associés du médecin et du physiologiste résultent la confirmation des résultats de la première période et l'acquisition de données nouvelles :

a) En *Biologie*, ce sont les phénomènes obscurs de la *Corrélation* sur lesquels une certaine clarté commence à se faire et dont le mécanisme commence, sinon à être démontré, du moins entrevu, soupçonné; *b*) en *Thérapie*, le progrès, cette seconde période, est d'abord marqué par la consécration et l'expansion des résultats de l'*opothérapie substitution*. Bien que ne pouvant encore être égalées comme efficacité à l'opothérapie thyroïdienne, deux autres médications commencent à rendre de signalés services : l'*opothérapie ovarienne* dans les troubles de la ménopause naturelle ou chirurgicale, et l'*opothérapie surrénale* dans la maladie d'Addison, une troisième, l'*opothérapie hépatique*, commence à se révéler et donne des espérances.

En même temps une application indirecte du principe séquardien prend naissance et se développe. Ce ne sont plus seulement les maladies résultant des altérations visibles des organes à sécrétion interne que l'on cherche à combattre, mais encore les *troubles trophiques généraux ou localisés*, les *maladies des appareils en corrélation physiologique* avec ces organes; troubles et maladies faisant supposer que l'altération de l'harmonie préétablie résulte d'un malfonctionnement morbide des sécrétions internes. C'est cette application nouvelle de la méthode organothérapeutique que nous avons appelée l'*opothérapie indirecte* ou *de corrélation*. Et ici encore, c'est l'opothérapie thyroïdienne qui donne

des résultats surprenants dans le traitement de la *nutrition retardante* et des *retards du développement somatique* comme dans le traitement des *troubles fonctionnels* et *néoplasmes des organes de la génération* chez la femme.

Un autre progrès semble se préparer. C'est celui qui permettrait de discerner dans les troubles psychiques et nerveux ceux qui, liés au *dysthyroïdisme*, seraient justiciables de l'opothérapie thyroïdienne. Les rares succès obtenus dans le traitement *de la maladie de Basedow et de l'aliénation mentale*, s'ils engagent à une très grande réserve, laissent pourtant espérer que les efforts ne sont pas voués d'avance à un échec certain et que de nouvelles recherches, prudemment, scientifiquement conduites, apporteront peut-être, elles aussi, un soulagement à la misère humaine.

3° Les travaux de Wassermann, Takaki, Metchnikoff, A. Marie, publiés ces jours derniers, paraissent marquer le début *d'une troisième période* dans l'histoire de l'opothérapie. Sans préjuger de l'avenir, il est permis de croire qu'elle apportera, comme les deux précédentes des notions nouvelles à la *Biologie* et à la *Thérapie* ; qu'elle fournira au médecin des moyens nouveaux de combattre *les maladies infectieuses*. Déjà, on sait que de minimes parties des centres nerveux broyées et mélangées à une dose mortelle de toxine tétanique rendent ce mélange inoffensif pour l'animal auquel on l'injecte.

La protection et l'immunité artificielle, ainsi conférées par le cerveau et la moelle, sont-elles l'effet d'une fonction antitoxique spéciale du système nerveux central ? Celui-ci forme-t-il l'antitoxine par l'action intime de la substance des cellules nerveuses sur la toxine tétanique ? Wassermann le croyait. Des expériences plus récentes de Metchnikoff[1] amènent à penser que c'est l'organisme dans lequel on injecte le mélange qui réagit sous l'excitation spéciale provoquée et qui neutralise la toxine tétanique (réaction générale, phagocytisme). Ces faits sont encore trop nouveaux pour qu'il soit possible de les interpréter sans quelques réserves ; ils apportent une preuve de plus des rapports étroits qui unissent la *sérothérapie* et l'*opothérapie*.

Est-ce à dire cependant, d'après ces progrès successifs de l'opothérapie, que cette méthode doive empiéter chaque jour davantage sur le domaine de l'ancienne thérapeutique et révolutionner l'art de guérir ? Assurément, non. A côté des progrès et des résultats acquis, combien d'incertitudes, d'hésitations ? Nous ne savons pas encore, malgré les recherches multipliées, quels sont exactement les agents de la guérison et par quels processus ils agissent.

[1] *Annales de l'Institut Pasteur*, n° du 25 février 1898, pag. 81.

L'étude des troubles biologiques qui constituent la maladie, l'étude de la réaction par laquelle l'organisme lutte pour assurer la guérison, montrent combien cet ensemble est complexe, de combien de facteurs multiples il est la résultante. Pour pallier les troubles et provoquer cette réaction salutaire, la méthode organothérapique apporte à l'organisme des agents des « tissus de renfort » (Landouzy). Ces agents ont aussi une action très complexe que nous commençons à peine à connaître. Celle-ci n'est assurément pas identique selon les diverses formes médicamenteuses employées.

L'organe en nature, l'extrait total d'un organe frais, introduisent dans l'économie, en même temps que l'agent spécifique, sans doute d'autres ferments communs; ils apportent aussi des substances organisées — contenant des principes chimiques dont l'ancienne thérapeutique avait reconnu l'efficacité (iode, peut-être phosphore, etc.) — déjà animalisés, par suite plus facilement assimilables, plus actifs.

Parmi les produits pharmaceutiques préparés avec les organes à sécrétion interne, les uns contiennent la totalité de la pulpe organique, mais leur conservation est difficile. Les antiseptiques ajoutés — on ne sait en quelle proportion pour assurer cette conservation — peuvent avoir sur le malade une action qui n'est pas négligeable. Les autres contiennent la substance chimique, plus ou moins bien définie, à laquelle on attribue l'activité de l'organe. Mais, à l'heure actuelle, une seule des substances isolées ne représente pas l'efficacité de l'ensemble. De là, pour l'utilisation de la nouvelle méthode, des incertitudes, des difficultés d'application, des insuccès et parfois des accidents.

L'opothérapie, en résumé, a introduit dans la matière médicale de nouveaux médicaments complexes, actifs, utiles, susceptibles de devenir dangereux. Elle a fourni à la médecine, en même temps que des données nouvelles, l'explication de faits que la tradition populaire lui avait légués. Elle a donc légitimement conquis sa place en thérapeutique.

Au point de vue de la pratique, malgré les services rendus, les indications posées, les progrès accomplis, on ne saurait dire qu'elle est en pleine possession de tous ses moyens et qu'elle ne doit, plus d'une fois encore, procéder par tâtonnements.

Considérée d'une façon générale, en tant que méthode de traitement, elle doit être classée comme une nouvelle variété de thérapeutique naturiste à côté de la sérothérapie. Plus simplement, sérothérapie et opothérapie sont deux procédés d'une même méthode visant à guérir en empruntant ses voies et moyens à cette grande force défensive

de la vie appelée *nature médicatrice* dans l'ancienne pathologie générale, toujours jalousement défendue par l'Ecole de Montpellier et vers laquelle, élargies et rajeunies, les conceptions de la pathologie générale contemporaine font aujourd'hui retour.

Et si, arrivé au terme de cette étude, nous devons formuler une appréciation sur l'état actuel de l'opothérapie, sur son avenir : il se trouve que nous pouvons appliquer presque textuellement à cette méthode de traitement, l'appréciation par laquelle M. Roger, dans notre dernière réunion, terminait son savant *Rapport sur la Sérothérapie* :

« Nous ne croyons pas que l'*opothérapie* doive complètement bouleverser l'art de guérir. Elle a fourni un nouveau moyen de défense et un nouveau moyen de succès.» Elle a rendu à l'existence des êtres progressivement réduits à la vie végétative et rendu plus d'une fois l'intervention chirurgicale inutile. « Elle a permis de triompher là où l'on échouait autrefois. Les résultats sont déjà assez merveilleux. N'essayons pas d'en exagérer la portée en dénigrant les autres méthodes. C'est par un ensemble raisonné des procédés divers qu'on arrive à triompher de la diversité des accidents. A des causes multiples il faut opposer des moyens thérapeutiques multiples. Il faut fixer les indications de l'*opothérapie*, l'associer à d'autres procédés. Voilà la voie où doivent s'engager les cliniciens. Pendant ce temps, les expérimentateurs perfectionneront les méthodes ; ils arriveront à purifier les *produits opothérapiques* des substances inutiles ou nuisibles qui les accompagnent. C'est là découverte imminente. Quand elle sera parachevée, un nouveau progrès aura été accompli en médecine, un nouveau résultat aura été acquis au soulagement de l'humanité».

MONTPELLIER. — IMPRIMERIE CHARLES BOEHM

4[illegible]
46